

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Retinoblastoma

Medico responsabile: Dott. Giuliano Torre - tel. 06/68592565 - giuliano.torre@opbg.net

Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Spelmann, piano 1)

RETINOBLASTOMA PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di novembre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
1.1 Definizione.....	2
1.2 Classificazione.....	2
1.3 Epidemiologia.....	2
2. Diagnosi	3
2.1 Criteri diagnostici.....	3
2.2 Follow-up	4
3. Terapia	6
4. Implementazione del PDTA	8
4.1 Ingresso al percorso	8
4.2 Percorso diagnostico.....	10
Bibliografia	11

1. Inquadramento della malattia

1.1 Definizione

Il retinoblastoma è la più comune neoplasia intraoculare maligna dell'età pediatrica e rappresenta il 4% dei tumori pediatrici. Si stimano circa 5000 nuovi casi nel mondo ogni anno e 40-50 nuovi casi in Italia. Il retinoblastoma colpisce un singolo occhio nel 60% dei casi ed entrambi nel 40% dei casi. L'estensione metastatica è rara nei paesi industrializzati. In più del 90% dei casi si tratta di forme sporadiche mentre nei restanti casi si tratta di forme familiari. Tutte le forme di retinoblastoma sono l'effetto di un'alterazione del gene oncosoppressore RB1; la mutazione di RB1 è germinale nelle forme familiari e/o bilaterali e nel 15% dei retinoblastomi unilaterali sporadici, mentre è somatica nei restanti casi. Il retinoblastoma è un tumore della prima infanzia: nella maggior parte dei casi, la diagnosi viene posta prima dei 3 anni; le diagnosi dopo i 6 anni sono rare e quasi sempre associate alla forma diffusa. I segni di presentazione del retinoblastoma sono principalmente la leucocoria e lo strabismo, spesso riscontrabili solo in forme già localmente avanzate. La presentazione delle forme bilaterali è generalmente più precoce rispetto alle forme unilaterali, e la diagnosi viene posta solitamente prima dell'anno di vita. Nelle forme monolaterali, la diagnosi viene invece solitamente posta tra i 2 ed i 3 anni.

In Italia, come in tutti i paesi industrializzati, la sopravvivenza dei pazienti affetti da retinoblastoma supera il 95%, mentre nei paesi in via di sviluppo la sopravvivenza rimane tuttora del 50%: tale differenza è principalmente dovuta alla precocità di diagnosi e alla disponibilità solo nei paesi industrializzati di trattamenti adeguati. La precocità di diagnosi rappresenta un fattore cruciale, sia in termini di sopravvivenza (riducendo l'incidenza di metastasi) sia in termini di mantenimento della funzionalità visiva. La malattia metastatica presenta ancora una prognosi estremamente severa, ma è divenuta un'evenienza molto rara nei paesi industrializzati (<5%).

1.2 Classificazione

Sono state proposte diverse classificazioni per stadare il tumore, tra queste la classificazione di Reese ed Ellsworth (IRSS International Retinoblastoma Staging System), che si basa sulla valutazione oftalmoscopica dell'estensione tumorale e la classificazione A,B,C,D,E (CSIR Classification System Intra Ocular Retinoblastoma) che considera parametri ulteriori come il "seeding" vitreale e sottoretinico del tumore. I pazienti vengono classificati inoltre in funzione dell'estensione intraoculare ed extraoculare distinguendo le forme monolaterali e bilaterali.

A seconda dei quadri clinici, i pazienti saranno avviati a trattamento conservativo o a enucleazione primaria.

Il trattamento conservativo si basa su chemioterapia convenzionale (carboplatino, vincristina ed etoposide) a intensità e durata variabile in funzione dello stadio intraoculare, associata a trattamenti focali intensivi e precoci; tra i trattamenti focali di prima linea sarà considerata la brachiterapia. I pazienti affetti da retinoblastoma bilaterale saranno avviati al trattamento conservativo in base all'occhio con gruppo CSIR maggiore. Saranno considerati arruolabili a trattamento conservativo tutti i pazienti affetti da Retinoblastoma gruppo A, B, C e D mono o bilaterali. I pazienti affetti da retinoblastoma bilaterale gruppo E che non presentino indicazioni assolute all'enucleazione primaria potranno essere avviati a trattamento conservativo, fermo restando che qualora tale trattamento non dovesse risultare efficace dopo i primi 2 cicli, saranno prontamente avviati ad enucleazione.

1.3 Epidemiologia

Il retinoblastoma è la più comune neoplasia intraoculare maligna dell'età pediatrica e rappresenta il 4% dei tumori pediatrici. Si stimano circa 5000 nuovi casi nel mondo ogni anno e 40-50 nuovi casi in Italia. Il retinoblastoma colpisce un singolo occhio nel 60% dei casi ed entrambi nel 40% dei casi. L'estensione metastatica è rara nei paesi industrializzati. In più del 90% dei casi si tratta di forme sporadiche mentre nei restanti casi si tratta di forme familiari. Tutte le forme di retinoblastoma sono l'effetto di un'alterazione del gene oncosoppressore RB1; la mutazione di RB1 è germinale nelle forme familiari e/o bilaterali e nel 15% dei retinoblastomi unilaterali sporadici, mentre è somatica nei restanti casi (3-6).

Il retinoblastoma è un tumore della prima infanzia: nella maggior parte dei casi, la diagnosi viene posta prima dei 3 anni; le diagnosi dopo i 6 anni sono rare e quasi sempre associate alla forma diffusa. I segni di presentazione del retinoblastoma sono principalmente la leucocoria e lo strabismo, spesso riscontrabili solo in forme già localmente avanzate. La presentazione delle forme bilaterali è generalmente più precoce rispetto alle forme unilaterali, e la diagnosi viene posta solitamente prima dell'anno di vita. Nelle forme monolaterali, la diagnosi viene invece solitamente posta tra i 2 ed i 3 anni (5).

In Italia, come in tutti i paesi industrializzati, la sopravvivenza dei pazienti affetti da retinoblastoma supera il 95%, mentre nei paesi in via di sviluppo la sopravvivenza rimane tuttora del 50%: tale differenza è principalmente dovuta alla

precocità di diagnosi e alla disponibilità solo nei paesi industrializzati di trattamenti adeguati. La precocità di diagnosi rappresenta un fattore cruciale, sia in termini di sopravvivenza (riducendo l'incidenza di metastasi) sia in termini di mantenimento della funzionalità visiva. La malattia metastatica presenta ancora una prognosi estremamente severa, ma è divenuta un'evenienza molto rara nei paesi industrializzati (<5%) (6,7).

Fino agli anni 90' il trattamento più comunemente impiegato in pazienti affetti da retinoblastoma era l'enucleazione, associata eventualmente alla radioterapia (External Beam Radiotherapy, EBRT); tale approccio determinava un deficit importante della funzione visiva, fino alla cecità bilaterale, con un impatto devastante sulla qualità di vita. Inoltre, l'utilizzo della radioterapia, specialmente nei pazienti affetti da retinoblastoma bilaterale o nelle forme familiari, espone ad un aumentato rischio di seconde neoplasie (3,5)

2. Diagnosi

2.1 Criteri diagnostici

La valutazione iniziale, in casi di sospetto retinoblastoma comprende:

- oftalmoscopia indiretta con indentazione sclerale della periferia retinica;
- esame obiettivo del segmento anteriore;
- tonometria;
- acquisizione di documentazione fotografica adeguata,
- ecografia bulbare e orbitaria A-B scan, con studio del nervo ottico;
- eventuale angiografia retinica (a discrezione dell'oftalmologo)

La scelta di eseguire tali procedure in sedazione o meno dipenderà dall'età del paziente e dalla collaborazione dello stesso.

Gli obiettivi dell'inquadramento sono:

- confermare o escludere la diagnosi di retinoblastoma
- stabilirne la mono- o bilateralità
- stabilirne la uni- o multifocalità
- stadiare singolarmente ciascun occhio (2)

È controindicato l'utilizzo di tecniche diagnostiche invasive (prelievo dell'acqueo e del vitreo, biopsia della massa tumorale). L'impiego di qualsiasi procedura invasiva è da ritenersi a potenziale rischio di disseminazione neoplastica. In casi selezionati (da oculisti oncologi esperti) di difficile diagnosi, è possibile prendere in considerazione l'utilizzo della Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) per una definizione citologica della lesione. È assolutamente da evitare qualsiasi approccio vitreo-retinico che, prevedendo vie d'accesso multiple, aumenta in modo significativo il rischio di disseminazione extrabulbare della neoplasia.

La stadiazione sarà completata sempre da RMN orbite ed encefalo.

Le localizzazioni extra-oculari e metastatiche sono estremamente infrequenti (<5%) nei paesi industrializzati e sempre associate ad un importante ritardo diagnostico; le sedi più frequentemente coinvolte sono la cavità orbitaria +/- linfonodi loco regionali, il sistema nervoso centrale e il midollo osseo. Di raro riscontro può presentarsi una localizzazione sincrona o asincrona della pineale (3-8, 58)

La rachicentesi diagnostica (PL), l'aspirato midollare/biopsia midollare (AM/BO) e la scintigrafia ossea vanno riservate ad alcuni casi specifici.

La rachicentesi diagnostica è indicata nei pazienti:

- con esteso interessamento oculare (gruppo D e E);
- con retinoblastoma tardivo, età di diagnosi > 5 anni;
- con interessamento del nervo ottico;
- con alterazioni del nervo ottico alla RMN;
- con evidenza di localizzazioni cerebrali alla RMN

L'aspirato midollare e la biopsia midollare andranno eseguiti nei casi in cui siano presenti alterazioni emocromocitometriche suggestive di infiltrazione midollare. In tali casi andrà valutata l'indicazione a eseguire una scintigrafia ossea.

Alla diagnosi si consiglia di eseguire a tutti i pazienti:

- anamnesi personale e familiare;

- esame obiettivo generale per evidenziare possibili quadri sindromici;
- consulenza genetica con esami di primo livello per evidenziare alterazioni germinali di RB1
- esame emocromocitometrico;
- funzionalità epatica;
- funzionalità renale con elettroliti sierici;
- valutazione funzione uditiva.

2.2 Follow-up

La durata totale prevista del follow-up è di 10 anni. L'inizio del follow-up è considerato la remissione completa di malattia con sospensione dei trattamenti.

Paziente enucleato

Il paziente enucleato per retinoblastoma monolaterale andrà sottoposto a controlli periodici per valutare la presenza di eventuali recidive, l'outcome funzionale visivo controlaterale e le eventuali tossicità a distanza dei chemioterapici. Il paziente con retinoblastoma bilaterale enucleato unilateralmente seguirà controlli secondo il programma dell'occhio non enucleato. Durante la visita in narcosi deve essere controllata sempre la cavità anoftalmica con rimozione dell'epiprotesi. Deve essere inoltre attentamente valutato l'occhio residuo, mediante oftalmoscopia indiretta con indentazione sclerale. La RMN encefalo/orbite andrà eseguita al termine del trattamento ed ogni 6 mesi nei primi due anni dalla guarigione. Seguirà RMN ogni anno per 5 anni.

Retinoblastoma avviato a sola enucleazione

Il follow-up prevede:

	Visita oculistica	Valutazione visus	RMN	Visita oncologica	Funzionalità renale	Audiometria
1° anno	Ogni 2 mesi	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	Ogni 6 mesi	1 volta anno	Su indicazione clinica	No se non deficit
2° anno	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	Ogni 6 mesi	1 volta anno	Su indicazione clinica	No se non deficit
3° anno	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	1 volta anno	1 volta anno	Su indicazione clinica	No se non deficit
4° anno	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno	1 volta anno	Su indicazione clinica	No se non deficit
5° anno	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno	1 volta anno	Su indicazione clinica	No se non deficit
Dal 6° al 10° anno	Ogni 12 mesi	Ogni 12 mesi	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica	No se non deficit

Retinoblastoma avviato a enucleazione + CT (chemioterapia)

Il follow-up prevede:

	Visita oculistica	Valutazione visus	RMN	Visita oncologica	Funzionalità renale	Audiometria
1° anno	Ogni 1 mese	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno
2° anno	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno
3° anno	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno
4° anno	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno
5° anno	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno
Dal 6° al 10° anno	Ogni 12 mesi	Ogni 12 mesi	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica

Paziente non enucleato

I controlli nei pazienti avviati a trattamento conservativo devono essere molto stretti e tener conto che la comparsa di recidive o la bilaterizzazione della malattia sono possibili fino a 5 anni dal termine della terapia (49, 59). I nuovi focolai tendono a comparire nell'estrema periferia retinica, non sempre facilmente esplorabile nei bambini. La loro individuazione richiede un esame oftalmoscopico estremamente accurato mediante indentazione, se necessario in sedazione. I pazienti con retinoblastoma familiare possono presentare focolai multipli e la comparsa di nuovi focolai in pazienti molto piccoli è un'evenienza relativamente frequente così come la bilaterizzazione (60). Dal momento della remissione completa, i controlli oftalmologici andranno eseguiti periodicamente. La RMN encefalo/orbite andrà eseguita al termine del trattamento e ogni 6 mesi nei primi due anni dalla guarigione. Seguirà RMN ogni anno per 5 anni.

Il follow-up prevede:

	<i>Visita oculistica</i>	<i>Valutazione visus</i>	<i>RMN</i>	<i>Visita oncologica</i>	<i>Funzionalità renale</i>	<i>Audiometria</i>
1° anno	Ogni 1 mese	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno
2° anno	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno
3° anno	Ogni 3 mesi	Ogni 6 mesi se clinicamente possibile	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno
4° anno	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno
5° anno	Ogni 6 mesi	Ogni 6 mesi	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno	1 volta anno
Dal 6° al 10° anno	Ogni 12 mesi	Ogni 12 mesi	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica	Su indicazione clinica

Specialisti da coinvolgere

La presa in carico di un paziente affetto da Retinoblastoma prevede un concetto clinico di multidisciplinarietà fin dall'esordio della malattia, durante tutto il suo naturale iter diagnostico terapeutico e di follow up.

Concorrono in tal senso, l'Oncologo Pediatra che governa il team preposto, l'Oculista Oncologo, il Neuroradiologo, il Patologo, il Genetista, il Citogenetista, Biologi Ricercatori, Fisici Sanitari, Radioterapisti e Psicologi dedicati.

3. Terapia

A seconda dei quadri clinici, i pazienti saranno avviati a trattamento conservativo o a enucleazione primaria.

Il trattamento conservativo si basa su chemioterapia convenzionale (carboplatino, vincristina ed etoposide) a intensità e durata variabile in funzione dello stadio intraoculare, associata a trattamenti focali intensivi e precoci; tra i trattamenti focali di prima linea sarà considerata la brachiterapia. I pazienti affetti da retinoblastoma bilaterale saranno avviati al trattamento conservativo in base all'occhio con gruppo CSIR maggiore. Saranno considerati arruolabili a trattamento conservativo tutti i pazienti affetti da Retinoblastoma gruppo A, B, C e D mono o bilaterali. I pazienti affetti da retinoblastoma bilaterale gruppo E che non presentino indicazioni assolute all'enucleazione primaria potranno essere avviati a trattamento conservativo, fermo restando che qualora tale trattamento non dovesse risultare efficace dopo i primi 2 cicli, saranno prontamente avviati ad enucleazione.

Gruppo A Monolaterale

I pazienti affetti da retinoblastoma monolaterale gruppo A secondo CSIR potranno essere avviati a solo trattamento focale. Qualora la lesione (1) presenti una localizzazione tale per la quale il solo trattamento focale possa presumibilmente portare a gravi deficit precoci o tardivi della funzionalità visiva evitabili mediante chemioriduzione o (2) insorga in bimbi di età inferiore ai 12 mesi, il paziente sarà trattato seguendo le indicazioni del Gruppo B monolaterale (chemioriduzione + trattamento focale).

Gruppo B Monolaterale

I pazienti affetti da Retinoblastoma monolaterale Gruppo B secondo CSIR saranno avviati a 2 cicli di chemioterapia con Carboplatino/Vincristina, 2 cicli di carboplatino se indicato in modalità TCT e trattamento focale fino a regressione su tutti i focolai. I cicli saranno ripetuti ogni 21 giorni. La valutazione oculistica in anestesia generale sarà eseguita il giorno 0 o il giorno 1 di ogni ciclo in caso di TCT. Il trattamento focale sarà eseguito dopo il 1° ciclo di chemioterapia: se indicato, potrà essere eseguito un criotrattamento dopo il primo ciclo di chemioterapia, mentre è consigliabile aspettare i primi due cicli di chemioterapia prima di eseguire la termoterapia.

I farmaci saranno somministrati ai seguenti dosaggi:

- Carboplatino 560 mg/m² il giorno 1
- Vincristina 1,5 mg/ m² il giorno 1 (solo nei primi due cicli)

Gruppo C Monolaterale

I pazienti affetti da Retinoblastoma monolaterale Gruppo C secondo CSIR saranno avviati 2 cicli di chemioterapia con Carboplatino/Etoposide, 2 cicli di carboplatino se indicato in modalità TCT e trattamento focale fino a regressione su tutti i focolai. I cicli saranno ripetuti ogni 21 giorni. La valutazione oculistica in anestesia generale sarà eseguita il giorno 0 o il giorno 1 di ogni ciclo in caso di TCT. Il trattamento focale sarà eseguito dopo il 1° ciclo di chemioterapia: se indicato, potrà essere eseguito un criotrattamento dopo il primo ciclo di chemioterapia, mentre è consigliabile aspettare i primi due cicli di chemioterapia prima di eseguire la termoterapia.

I farmaci saranno somministrati ai seguenti dosaggi:

- Carboplatino 560 mg/m² il giorno 1
- Etoposide 150 mg/ m² il giorno 1, 2 (solo nei primi due cicli)

Gruppo D Monolaterale

I pazienti affetti da Retinoblastoma monolaterale Gruppo D secondo CSIR saranno avviati a 4 cicli di chemioterapia con Carboplatino/Etoposide associati a 2 cicli carboplatino se indicato in modalità TCT e trattamento focale fino a regressione su tutti i focolai. I cicli saranno ripetuti ogni 21 giorni. La valutazione oculistica in anestesia generale sarà eseguita il giorno 0 o il giorno 1 di ogni ciclo in caso di TCT. Il trattamento focale sarà eseguito dopo il 1° ciclo di chemioterapia: se indicato, potrà essere eseguito un criotrattamento dopo il primo ciclo di chemioterapia, mentre è consigliabile aspettare i primi due cicli di chemioterapia prima di eseguire la termoterapia.

I farmaci saranno somministrati ai seguenti dosaggi:

- Carboplatino 560 mg/m² il giorno 1
- Etoposide 150 mg/ m² il giorno 1, 2 (solo nei primi 4 cicli)

Gruppo E Monolaterale

I pazienti affetti da Retinoblastoma monolaterale Gruppo E secondo CSIR saranno avviati ad enucleazione con modulazione del trattamento chemioterapico adiuvante in funzione della presenza di fattori di rischio istologico (vedi paragrafo: Stadio I/II IRSS).

Bilaterali A/B

I pazienti affetti da Retinoblastoma bilaterale Gruppo A/B secondo CSIR saranno avviati a 4 cicli di chemioterapia con Carboplatino/Vincristina, 2 cicli di carboplatino se indicato in modalità TCT e trattamento focale fino a regressione su tutti i focolai. I cicli saranno ripetuti ogni 21 giorni. La valutazione oculistica in anestesia generale sarà eseguita il giorno 0 o il giorno 1 di ogni ciclo in caso di TCT. Il trattamento focale sarà eseguito dopo il 2° ciclo di chemioterapia; se indicato, potrà essere eseguito un criotrattamento dopo il primo ciclo di chemioterapia.

I farmaci saranno somministrati ai seguenti dosaggi:

- Carboplatino 560 mg/m² il giorno 1
- Vincristina 1,5 mg/ m² il giorno 1 (solo nei primi quattro cicli)

Bilaterali C/D/E

I pazienti affetti da Retinoblastoma bilaterale Gruppo C/D/E secondo CSIR saranno avviati 4 cicli di chemioterapia con Carboplatino/Etoposide associati a 2 cicli di carboplatino se indicato in modalità TCT e trattamento focale fino a regressione su tutti i focolai. I cicli saranno ripetuti ogni 21 giorni. La valutazione oculistica in anestesia generale sarà eseguita il giorno 0 o il giorno 1 di ogni ciclo in caso di TCT. Il trattamento focale sarà eseguito dopo il 1° ciclo di chemioterapia: se indicato, potrà essere eseguito un criotrattamento dopo il primo ciclo di chemioterapia, mentre è consigliabile aspettare i primi due cicli di chemioterapia prima di eseguire la termoterapia

I pazienti affetti da retinoblastoma bilaterale gruppo E senza indicazione assoluta all'enucleazione primaria e inizialmente avviati a trattamento conservativo saranno prontamente avviati ad enucleazione secondaria qualora il trattamento non dovesse risultare efficace dopo i primi 2 cicli.

I farmaci saranno somministrati ai seguenti dosaggi:

- Carboplatino 560 mg/m² il giorno 1
- Etoposide 150 mg/ m² il giorno 1, 2 (solo nei primi 4 cicli)

Stadio I/II IRSS

I pazienti affetti da Retinoblastoma non trattabile conservativamente alla diagnosi saranno avviati ad enucleazione. Non saranno trattati conservativamente pazienti affetti da:

- Gruppo E monolaterale CSIR all'esordio
- Gruppo E bilaterale CSIR non rispondente a chemioriduzione dopo 2 cicli
- interessamento della camera anteriore
- glaucoma neovascolare
- buftalmo
- bulbo in ftisi
- invasione del nervo ottico
- persistenza della malattia dopo inefficacia di tutti tentativi di trattamento conservativo

Dopo l'enucleazione saranno valutati i fattori di rischio istologico. Il paziente sarà avviato a chemioterapia, se presenti almeno uno dei seguenti fattori di rischio istologico:

- Interessamento della camera anteriore
- S1/S2, N2/N3, C2

La chemioterapia post enucleazione prevede 4 cicli a con Carboplatino/Etoposide.

I cicli saranno ripetuti ogni 21-28 giorni. Ogni 2 cicli sarà eseguita valutazione oculistica della cavità anoftalmica. I farmaci saranno somministrati ai seguenti dosaggi:

- Carboplatino 560 mg/m² il giorno 1
- Etoposide 150 mg/ m² il giorno 1, 2

Il paziente sarà sempre avviato a radioterapia (45Gy) su cavità anoftalmica se presente:

- Interessamento della sclera a tutto spessore (S2)
- Invasione del nervo ottico coinvolgente la trancia di resezione chirurgica (N3).

Stadio III secondo IRSS

I pazienti affetti da Retinoblastoma Stadio III secondo IRSS saranno avviati a enucleazione, 4 cicli di chemioterapia con Ifosfamide/Carboplatino/Etoposide (ICE) e Radioterapia (45 Gy) sulla cavità anoftalmica. Andrà discussa l'eventuale radioterapia sulle sedi linfonodali. Durante i cicli ICE si consiglia di eseguire aferesi di cellule staminali ematopoietiche periferiche. I cicli ICE saranno ripetuti ogni 28 giorni. I farmaci saranno somministrati ai seguenti dosaggi:

-Carboplatino 750 mg/m² ev il giorno 1

-Etoposide 150 mg/ m² ev (450 mg/ m² dose totale) il giorno 1, 2 e 3

-Ifosfamide 3 g/ m² ev (6 g/ m² dose totale) il giorno 1, 2 e 3

I pazienti in Stadio III con retinoblastoma bilaterale riceveranno i trattamenti focali per il bulbo oculare non enucleato in modo personalizzato.

Stadio IV secondo IRSS

I pazienti affetti da Retinoblastoma Stadio IV secondo IRSS saranno avviati ad enucleazione secondo indicazioni per gruppo CSIR e 4 cicli di chemioterapia Ifosfamide/Carboplatino/Etoposide (ICE). Se il paziente ha raggiunto almeno una risposta parziale a livello metastatico sarà avviato a chemioterapia ad alte dosi per 2 cicli seguita da reinfusione di cellule staminali ematopoietiche. La radioterapia sulla cavità anoftalmica e su sedi metastatiche non in remissione dopo la chemioterapia ad alte dosi completerà il trattamento.

Durante i cicli ICE sarà eseguita aferesi delle cellule staminali ematopoietiche periferiche. I cicli ICE saranno ripetuti ogni 28 giorni. I farmaci saranno somministrati ai seguenti dosaggi:

Carboplatino 750 mg/m² ev il giorno 1

Etoposide 150 mg/ m² ev (450 mg/ m² dose totale) il giorno 1, 2 e 3

Ifosfamide 3 g/ m² ev (6 g/ m² dose totale) il giorno 1, 2 e 3

Non ci sono, al momento attuale, indicazioni assolute sui regimi di condizionamento da utilizzare nel retinoblastoma. Si consiglia di utilizzare 1 ciclo di chemioterapia ad alte dosi con Busulfano 1,2 mg/Kg per 16 somministrazioni e L-PAM 140 mg/mq ed un secondo ciclo di chemioterapia ad alte dosi con Thiotepa 900 mg/ m² ev in 3 giorni.

I pazienti in Stadio IV con retinoblastoma bilaterale riceveranno i trattamenti focali per il bulbo oculare non enucleato in modo personalizzato.

Aspetti assistenziali

È previsto il riconoscimento della invalidità civile se nella storia clinica del paziente interviene la perdita di uno o di entrambi gli occhi.

Come tutte le patologie oncologiche maligne, è prevista l'erogazione di una indennità integrativa che viene corrisposta mensilmente per tutto il tempo della malattia. Decorre dal momento della richiesta, fatta dai familiari, agli organi competenti.

La legge 104/92, su richiesta dei familiari, si attiva a favore della famiglia/paziente.

4. Implementazione del PDTA

4.1 Ingresso al percorso

Il paziente con sospetta diagnosi di tumore della retina (retinoblastoma - RTB) si presenta alla nostra attenzione, proveniente dal medico curante o direttamente su richiesta della famiglia, in regime di urgenza.

La visita oculistica e l'inizio del percorso diagnostico si concretizzano con la chiamata, attraverso il centralino dell'Ospedale (0668591), del medico Oculista di turno e/o guardia. Sarà lo stesso specialista ad indicare alla famiglia le modalità di accesso alla prima visita. Dopo la prima valutazione (non in narcosi) ed il sospetto di RTB, si procede con il ricovero urgente presso la stessa sede dell'OPBG. (Figura 1)

Al ricovero in urgenza del paziente con sospetto RTB segue un percorso diagnostico obbligato con approccio multidisciplinare. In questa prima fase è necessaria la presenza dell'Oncologo pediatrico, dell'Oculista dedicato, del neuro radiologo, dell'anestesista e del chirurgo generale. Tale approccio è fondamentale per permettere di portare a termine la diagnosi (oftalmoscopica e radiologica), eseguire la rachicentesi diagnostica e posizionare il catetere venoso centrale per poter procedere successivamente alla chemioterapia. (Figura 2)

Al termine della visita e degli esami strumentali eseguiti in regime di narcosi, segue un colloquio congiunto Oculista-Oncologo e Famiglia. Nel corso del colloquio si comunica la diagnosi di malattia e si espone tutto il percorso terapeutico, informando delle probabilità di successo/fallimento, delle possibili complicanze del trattamento oculistico/chemioterapico.

La famiglia, ricevute tutte le spiegazioni che ritiene utili per il proprio bambino ed accettato il percorso terapeutico, firma il consenso al trattamento terapeutico proposto.

Figura 1

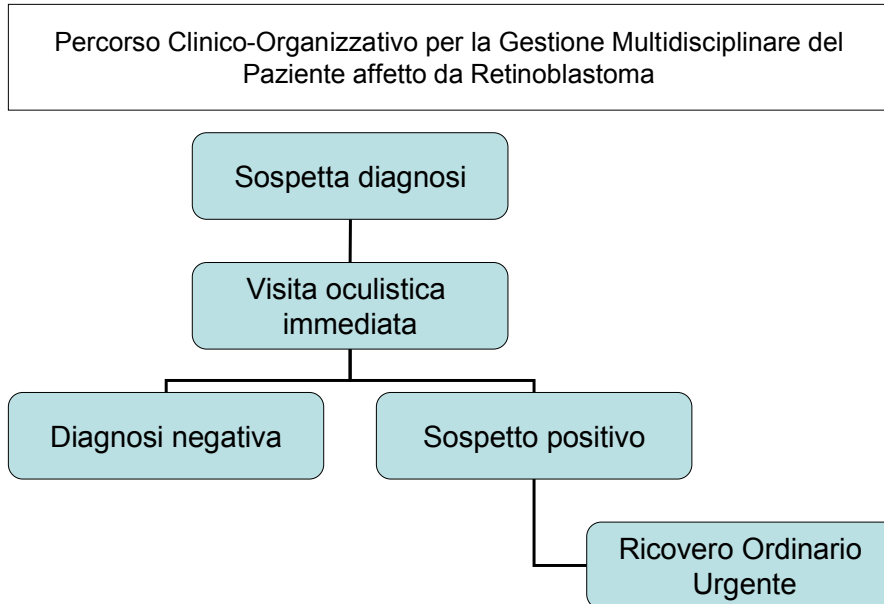
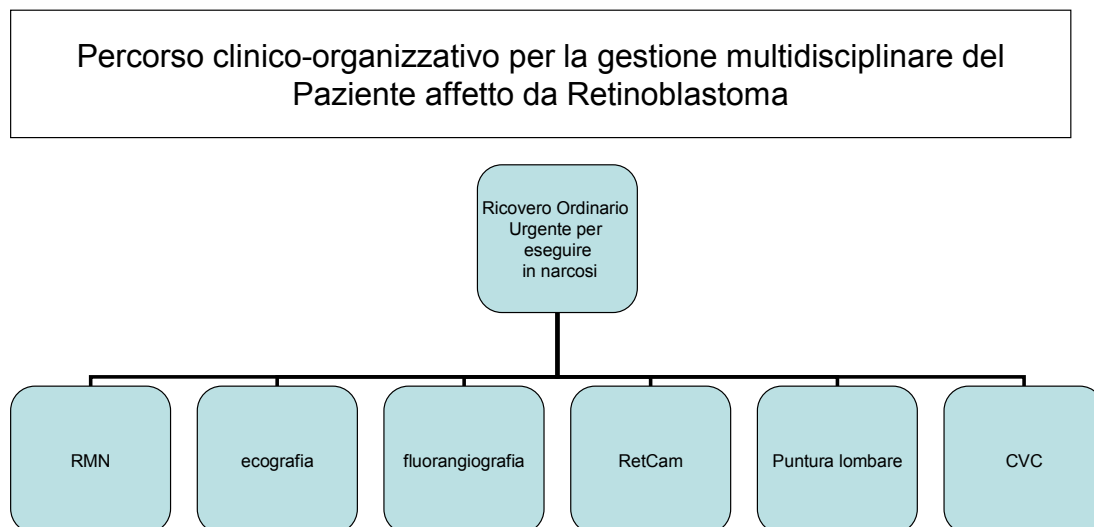


Figura 2



Le Specialità Mediche coinvolte sono:

1. Oculista
2. Oncologo
3. Anestesista
4. Neuroradiologo
5. Chirurgo Generale

Elenco degli specialisti coinvolti

Dr Raffaele Cozza, Oncologo Pediatra
Coordinatore Nazionale, AIEOP, protocollo diagnosi e cura del Retinoblastoma
Dr Romano Antonino, Oculista
Oculista Responsabile protocollo RTB

Dottorssa M. De Ioris, Oncologa Pediatra
Dottorssa P. Valente, Oculista
Dott. A. Angioni, Citogenetista
Dottorssa R. De Vito, Anatomo-Patologo
Dott. F. Randisi, NeuroRadiologo
Dott. V. Cannatà, Fisica Medica
Dottorssa E. Genovese, Fisica Medica
Dottorssa A. Gallo, Ricercatrice Biologa
Dottorssa Amendola, Anestesista
Dott. G.L. Natali, Radiologo Interventista

4.2 Percorso diagnostico

Di seguito sono riportati i parametri ritenuti indispensabili sia nella fase della diagnosi del trattamento e di fine terapia.

- 1) Fundus Cam Panoramica per esame oftalmoscopico: l'esecuzione dell'esame, da effettuare rigorosamente in narcosi all'esordio di malattia e ogni 3 settimane in concomitanza e prima dell'inizio dei cicli di chemioterapia previsti. Al termine del trattamento terapeutico l'esame sarà protratto per i primi 6 mesi, una volta al mese e successivamente su indicazione dell'oculista oncologo competente.
- 2) Risonanza Magnetica Encefalo e Orbite: sempre all'esordio malattia e al suo termine, poi con cadenza semestrale nei successivi tre anni. Successivi controlli sono descritti nel follow up.
- 3) Controllo Oncologo Pediatra: dall'esordio e per tutto l'iter diagnostico terapeutico e di follow up
- 4) Controllo Oculista Oncologo: dall'esordio e per tutto l'iter diagnostico terapeutico e di follow up

Bibliografia

- 1) Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, Grabowski E, Leal-Leal C, Rodríguez-Galindo C, Schwartzman E, Popovic MB, Kremens B, Meadows AT, Zucker JM. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006; 47:801-805
- 2) Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18:41-53.
- 3) Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control*. 2004;11:317-27.
- 4) Rodriguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, et al. Treatment of Retinoblastoma: Current Status and Future Perspectives. *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9:294-307.
- 5) Parulekar MV. Retinoblastoma - current treatment and future direction. *Early Hum Dev*. 2010; 86:619-625.
- 6) Jubran RF, Erdreich-Epstein A, Butturini A, et al. Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004; 26:31-4.
- 7) Cozza R, De Ioris MA, Ilari I, Devito R, Fidani P, De Sio L, Demelas F, Romanzo A, Donfrancesco A. Metastatic retinoblastoma: single institution experience over two decades. *Br J Ophthalmol*. 2009; 93:1163-1166.
- 8) De Potter P. Current treatment of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13:331- 6.
- 9) Chan HS, Gallie BL, Munier FL, Beck Popovic M. Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18:55-63
- 10) Abramson D, Frank C, Dunkel I. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1999;106:947-1950.
- 11) Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115:1398-404
- 12) Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Marr B, Gobin YP. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology*. 2010;117:1623-1629.
- 13) Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; ;21:203-212.
- 14) Houston SK, Piña Y, Murray TG, Boutrid H, Cebulla C, Scheffler AC, Shi W, Celdran M, Feuer W, Merchan J, Lampidis TJ. Novel retinoblastoma treatment avoids chemotherapy: the effect of optimally timed combination therapy with angiogenic and glycolytic inhibitors on LH(BETA)T(AG) retinoblastoma tumors. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:129-37
- 15) Reese AB, Ellsworth RM. Management of Retinoblastoma. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;114:958-962
- 16) Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, Chantada GL, Goldman S, Chintagumpala M, Khakoo Y, Abramson DH. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55:149-152..
- 17) Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, Gershon T, Gilheaney S, Lyden DC, Wolden SL, Orjuela M, Gardner SL, Abramson DH. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:55-59.
- 18) Malik RK, Friedman HS, Djang WT, Falletta JM, Buckley E, Kurtzberg J, Kinney TR, Stine K, Chaffee S, Hayes J, et al. Treatment of trilateral retinoblastoma with vincristine and cyclophosphamide. *Am J Ophthalmol*. 1986;102:650-656.
- 19) Kingston JE, Hungerford JL, Plowman PN. Chemotherapy in metastatic retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1987;8:69-72.
- 20) Schwartzman E, Chantada G, Fandiño A, de Dávila MT, Raslawski E, Manzitti J. Results of a stage-based protocol for the treatment of retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:1532-1536.
- 21) Doz F, Khelfaoui F, Mosseri V, Validire P, Quintana E, Michon J, Desjardins L, Schlienger P, Neuenschwander S, Vielh P, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer*. 1994;74:722-732
- 22) Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, Courbon B, Gentet JC, Bouffet E, Mosseri V, Vannier JP, Mechinaud F, Desjardins L, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Societe Francaise d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol*. 1995;13:902-909.
- 23) Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al : Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330-1338.
- 24) Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al : Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 : 1348- 1356.
- 25) Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al : Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 :1321- 1328.
- 26) Greenwald MJ, Strauss LC : Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. *Ophthalmology* 1996; 103 : 1989-1997.

- 27) Shields CL, Shields JA, Needle M, et al : Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997; 104 : 2101-2111.
- 28) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, Friedman DL, Naduvilath TJ. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:657-664
- 29) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Naduvilath TJ. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1653-8.
- 30) Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Meadows AT, Gross N, Cater J, Needle M. The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1998 ;116:1613-1617.
- 31) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, Bunin GR, Meadows AT. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:12-17.
- 32) Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1269-1272.
- 33) Levy C, Doz F, Quintana E, Pacquement H, Michon J, Schlienger P, Validire P, Asselain B, Desjardins L, Zucker JM. Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol.* 1998;82:1154-1158.
- 34) Lumbroso-Le Rouic L, Aerts I, Levy-Gabriel C. Et al. Conservative treatments of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2008; 115: 1405-10.
- 35) Nenadov Beck M, Balmer A, Dessing C, et al: First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18: 2881-2887.
- 36) 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.* 2003; 15: 2019-25.
- 37) Wilson MW, Haik BG, Liu T, et al. Effect on ocular survival of adding early intensive focal treatments to a two-drug chemotherapy regimen in patients with retinoblastoma. *Am J Ophthalmol,* 2005; 140:397-406.
- 38) Bhagat SP, Bass JK, White ST, Qaddoumi I, Wilson MW, Wu J, Rodriguez-Galindo C. Monitoring carboplatin ototoxicity with distortion-product otoacoustic emissions in children with retinoblastoma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:1156-1163.
- 39) Jehanne M, Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, Aerts I, Mercier G, Bours D, Desjardins L, Doz F. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52:637-643.
- 40) Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;5:223-226.
- 41) MacCarthy A, Bayne AM, Draper GJ, Eatock EM, Kroll ME, Stiller CA, Vincent TJ, Hawkins MM, Jenkinson HC, Kingston JE, Neale R, Murphy MF. Non-ocular tumours following retinoblastoma in Great Britain 1951 to 2004. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:1159-1162.
- 42) Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, Kingston J, Chantada G, Dunkel IJ, Antoneli CB, Greenwald M, Haik BG, Leal CA, Medina-Sanson A, Scheffler AC, Veerakul G, Wieland R, Bornfeld N, Wilson MW, Yu CB. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology.* 2007;114:1378-1383.
- 43) Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 2009 148:192-8
- 44) Zage PE, Reitman AJ, Seshadri R, Weinstein JL, Mets MB, Zeid JL, Greenwald MJ, Strauss LC, Goldman S. Outcomes of a two-drug chemotherapy regimen for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50:567-72.
- 45) Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* 2006;113:2276-80.
- 46) Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:228-234
- 47) Chantada GL, Fandiño AC, Gutter MR, Raslawski EC, Dominguez JL, Manzitti J, de Dávila MT, Zubizarreta P, Scopinaro M. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:60-6
- 48) Shields CL, Santos MC, Diniz W, Gündüz K, Mercado G, Cater JR, Shields JA. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:885-93.
- 49) Gündüz K, Günalp İlhan, Yağcıoğlu, et al.: Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology* 2004; 111: 1917-1924.
- 50) Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Demirci H, Meadows AT, Naduvilath TJ. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:460-4.

- 51) Chantada GL, Dunkel IJ, de Dávila MTG, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol* 2004;88:1069–1073
- 52) Antoneli CB, Ribeiro KB, Rodriguez-Galindo C, Soares FA, Arias VA, Novaes PE, Chojniak MM, Malogolowkin M. The addition of ifosfamide/etoposide to cisplatin/teniposide improves the survival of children with retinoblastoma and orbital involvement. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29:700-704.
- 53) Shields CL, Ramasubramanian A, Thangappan A, Hartzell K, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. Chemoreduction for group E retinoblastoma: comparison of chemoreduction alone versus chemoreduction plus low-dose external radiotherapy in 76 eyes. *Ophthalmology.* 2009;116:544-551
- 54) Chantada GL, Dunkel IJ, Antoneli CB, de Dávila MT, Arias V, Beaverson K, Fandiño AC, Chojniak M, Abramson DH. Risk factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:256-260.
- 55) Zhao J, Dimaras H, Massey C, Xu X, Huang D, Li B, Chan HS, Gallie BL. Preenucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis. *J Clin Oncol.* 2011;29:845-851.
- 56) Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials.* 1989;10:1-10.
- 57) Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481
- 58) De Ioris MA, Fidani P, Munier FL, et al. Successful treatment of trilateral retinoblastoma with conventional and high-dose chemotherapy plus radiotherapy: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 ;32:343-5.
- 59) Shields C, Meadows A., Leahey A, Shields J. Continuing Challenges in the Management of Retinoblastoma with Chemotherapy *Retina* 2004, 6: 113-114.
- 60) Shields CL, Shelil A, Cater J, Meadows AT, Shields JAQ. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1571-1576.
- 61) Shields JA, Shields CL, De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1992;29:213-5.
- 62) Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, De Potter P. Histopathologic evidence of fibrovascular ingrowth four weeks after placement of the hydroxyapatite orbital implant. *Am J Ophthalmol.* 1991;111:363-6.
- 63) Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995;32:317-322.
- 64) Shields JA, Shields CL, Parsons H, Giblin ME. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:205-8.
- 65) Schueler AO, Jurklics C, Heimann H, Wieland R, Havers W, Bornfeld N. Thermotherapy in hereditary retinoblastoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2003;87:90-95.
- 66) Abramson DH, Scheffler AC Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology.* 2004; 111:984-91.
- 67) Murthy R, Honavar SG, Naik M, Reddy VA. Thermochemotherapy in hereditary retinoblastoma. *Br J Ophthalmol.* 2003;87:1432.
- 68) Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;108:260-4
- 69) Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard MC, Beck-Popovic M, Pica A, Zografos L, Balmer A, Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71:821-8.
- 70) Shields CL, Shields JA, De Potter P, Minelli S, Hernandez C, Brady LW, Cater JR. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology.* 1993;100:216-24.
- 71) Shields CL, Mashayekhi A, Sun H, Uysal Y, Friere J, Komarnicky L, Shields JA. Iodine 125 plaque radiotherapy as salvage treatment for retinoblastoma recurrence after chemoreduction in 84 tumors. *Ophthalmology.* 2006;113:2087-92.
- 72) Sastre X et al. Proceeding of the Consensus Meeting From the International Retinoblastoma Staging Working Group on the Pathology Guidelines for the Examination of Enucleated Eyes and Evaluation of Prognostic Risk Factors in Retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med,* 2009; 33:1199-1202.
- 73) Shields JA; Shields CL et al Harvesting Fresh Tumor Tissue From Enucleated Eyes. *Arch Ophthalmol* 2010; 2:241-243.
- 74) Khelfaoui F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H, Desjardins L, Asselain B, Schlienger P, Vielh P, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution *Cancer.* 1996;77:1206-1213
- 75) Wilson MW, Qaddoumi I, Billups C, Haik BG, Rodriguez-Galindo C. A clinicopathological correlation of 67 eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol.* 2011 ; 95:553-558.
- 76) Demirci H, Eagle RC Jr, Shields CL, Shields JA. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1125- 1131.

- 77) Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle;1993-2000.
- 78) de Graaf P, Göricke S, Rodjan F, Galluzzi P, Maeder P, Castelijns JA, Brisse HJ; on behalf of the European Retinoblastoma Imaging Collaboration (ERIC). RTB AIEOP 012 Versione 1.0, 20 Dicembre 2011 86> Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol*. 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]
- 79) Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A et al. Is CT Still Useful in the Study Protocol of Retinoblastoma? *AJNR* 2009; 30: 1760-65.
- 80) Apushkin MA et al Retinoblastoma and Simulating Lesions: Role of Imaging. *Neuroimag Clin N Am* 2005; 15: 49 – 67.
- 81) Mejdoubi M, Arne JL, et Sevely A. Tumeurs orbitaires chez l'enfant: revue iconographique en TDM et IRM- *J. Radiol* 2007 ; 88: 1855-64.
- 82) Tortori-Donati P. *Pediatric Neuroradiology – vol II*; 1328-1338 Springer Verlag, 2005)
- 83) Chung EM, Specht CS et J.W. Schroeder Pediatric Orbit Tumors and Tumorlike Lesions: Neuroepithelial Lesions of the Ocular Globe and Optic Nerve.- *RadioGraphics* 2007; 27:1159–1186.
- 84) de Graaf P, Barkhof F, Moll AC et al Retinoblastoma: MR imaging Parameters in detection of tumor Extent. *Radiology*. 2005; 235: 197-207.
- 85) Apushkin MA, Apushkin MA, Shapiro MJ et al. Retinoblastoma and Simulating Lesions: Role of Imaging. *Neuroimag Clin N Am* 2005; 15: 49 – 67.
- 86) Hervè J., G.M., Aerts I. et al Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison. *Pediatr Radiol* 207;37:649-656.
- 87) de Graaf P, van der Valk P, Moll AC et al. Contrast-Enhancement of the anterior eye segment in patients with retinoblastoma: correlation between clinical, MR imaging and Histopathologic findings. *AJNR* 2010;31:237-45.
- 88) Mejdoubi M, Arne JL, et A. Sevely. Tumeurs orbitaires chez l'enfant: revue iconographique en TDM et IRM- *J. Radiol* 2007; 8:1855-64.
- 89) Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 1684–1693.
- 90) Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard MC, Beck-Popovic M, Pica A, Zografos L, Balmer A, Pampallona S, Munier FL. 106Ruthenium brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 ;71:821-8..
- 91) Schueler AO, Fluhs D, Anastassiou G, et al. Beta-ray brachytherapy with 106Ru plaques for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1212–1221.
- 92) Robert P. Kollaarda,* , Wim J.F. Driessa, Herman J. van Kleffensb, Tony H.L. Aalbersc, Hans van der Marelc,1, Hans P.A. Marijnissend, Marleen Piessense, Dennis R. Schaartf, Henk de Vroomeg, Recommendations on detectors and quality control procedures for brachytherapy beta sources, *Radiotherapy and Oncology* 2006; 78: 223– 229.
- 93) International Atomic Energy Agency (IAEA) 1999 Calibration of brachytherapy sources. Guidelines of standardized procedures for the calibration of brachytherapy sources at secondary standard dosimetry laboratories (SSDLs) and hospitals TECDOC-1079 Vienna
- 94) International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 2004 Dosimetry of beta ray sources and low Energy photon brachytherapy sources ICRU Report No 72 (Bethesda, MD: ICRU)
- 95) Nath R et al 1999 Intravascular brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 60 *Med. Phys.* 26 19–152
- 96) NCS (Netherlands Commission on Radiation Dosimetry). Quality control of sealed beta sources in brachytherapy. Recommendations on detectors, measurement procedures and quality control of beta sources. Report 14; 2004
- 97) Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, Mitch MG, Nath R, Williamson JF. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys*. 2004 Mar;31(3):633- 74. Erratum in: *Med Phys*. 2004;31:3532-3.
- 98) C G Soares, G Douysset and M G Mitch, Primary standards and dosimetry protocols for brachytherapy sources, *Metrologia* 2009; 46: S80