

진행된 안구내 및 안와내 망막모세포종에서 안구적출술과 항암화학치료 및 방사선조사 유무에 따른 효과

영남대학교 의과대학 소아과학교실

이재민 · 이현동 · 하정옥

Effects of enucleation and chemotherapy in advanced intraocular and intraorbital retinoblastoma with or without radiotherapy

Jae Min Lee, M.D., Hyun Dong Lee, M.D. and Jeong Ok Hah, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea

Purpose : Radiotherapy is effective in local treatment for retinoblastoma. However, asymmetric facial hypoplasia after radiation is a serious late effect. This study was performed to investigate the effects of enucleation and chemotherapy with or without radiotherapy in advanced intraocular and intraorbital retinoblastoma.

Methods : Between 1985 October and 2006 December, the records of thirty five patients who were diagnosed as retinoblastoma at Yeungnam University Hospital were reviewed. Advanced intraocular and intraorbital retinoblastoma patients classified as Reese-Ellsworth group III, IV, and V and Grabowski-Abramson class II were selected for the study.

Results : Eighteen patients were enrolled in this study. All patients were enucleated and had received chemotherapy. Nine patients received radiotherapy and nine patients didn't receive radiotherapy. Tumor cells were found on resection margin of optic nerve in five of nine patients who received radiotherapy, but none of nine who didn't receive radiotherapy. Chemotherapy included vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, VM-26, cisplatin before 2001, and vincristine, etoposide, and carboplatin after 2001. There were no recurrences or metastases in nine patients who didn't receive radiotherapy. But two of nine patients who received radiotherapy had metastases to brain. However, all survivors who received radiotherapy had significant facial asymmetry.

Conclusion : In advanced intraocular and intraorbital retinoblastoma without tumor cell on resection margin of optic nerve, enucleation and chemotherapy without local radiotherapy appears to be safe for long-term survival. However, in those with tumor cells on resection margin of optic nerve, enucleation and chemotherapy with local radiotherapy seems to be necessary to improve survival. (Korean J Pediatr 2008;51:84-88)

Key Words : Retinoblastoma, Radiotherapy, Eye enucleation, Chemotherapy, Facial asymmetry

서론

망막모세포종은 소아에서 가장 흔한 안구 내 악성 종양이다. 발생빈도는 전 세계적으로 생존출생 18,000-30,000명당 1명으로 보고되고 있다¹⁾. 치료방법으로는 냉동치료, 광선응고요법, 플라크 근접방사선, 안구적출술, 항암화학치료 등이 있으며 암의 위치와 크

기, 침윤정도와 환자의 상태에 따라 다양한 조합의 치료를 적용시켜 오고 있다. 망막모세포종의 치료는 최근 안구 내 종양에 한해서 방사선조사보다 냉동치료나 광선요법 등의 국소적 치료와 항암화학치료의 조합을 더 많이 사용하고 있다^{2,3)}. 최근에는 망막모세포종의 일차치료로서 항암화학치료를 이용하여 종양의 전반적인 활동성 및 크기를 줄여 국소적 치료를 가능하게 하여 안구적출술의 빈도를 줄일 수 있다고 보고되고 있다⁴⁾. 이는 항암화학치료가 방사선조사보다 더 빨리 병변의 크기를 감소시키며, 이를 통해 보존적인 치료요법의 적용을 더 용이하게 하기 때문이다⁵⁾. 또한 과거에는 방사선조사가 망막모세포종의 치료로 가장 중요한 비안구적출적인 방법이었으나 백내장, 망막병증, 안면발육부전, 시신경

접수 : 2007년 10월 11일, 승인 : 2007년 11월 25일
책임저자 : 하정옥, 영남대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Jeong Ok Hah, M.D.
Tel : 053)620-3531 Fax : 053)629-2252
E-mail : johah@med.yu.ac.kr

병증 등의 부작용이 보고되고 있으며, 이차적인 암 발생의 빈도도 높일 수 있다⁶⁾. 망막모세포종의 장기생존률이 향상됨에 따라 후기 합병증과 삶의 질에 대한 관심이 높아졌으며, 특히 방사선조사로 인한 안면발육부전은 나이가 들수록 더욱 심각한 미용적 장애를 초래하며 환자의 삶의 질을 저하시킬 수 있다^{7, 8)}.

이에 저자들은 안구적출술과 항암화학치료를 받은 진행된 안구 내 망막모세포종과 안와내 망막모세포종 환자에서 방사선조사를 받은 경우와 받지 않은 경우의 치료성과 안면발육부전 유무를 비교분석하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1985년 10월부터 2006년 12월까지 영남대학교병원에서 망막모세포종으로 진단받은 35명의 환자들의 의무기록을 조사하였다. 안저검사, 안구초음파검사, 전산화단층촬영, 자기공명영상을 이용하여 진단하였다. 안구 내 망막모세포종은 Reese-Ellsworth(RE)의 분류⁹⁾에 따라 5개의 group으로 구분하였고, 안구외의 망막모세포종은 Grabowski-Abramson(GA)의 분류¹⁰⁾에 따라 4개의 stage로 구분하였다.

35명의 망막모세포종 환자 중 진행된 안구 내 망막모세포종(RE group III, IV, V) 환자와 안와 내 망막모세포종(GA stage II) 환자를 대상으로 하여, 진단받은 후 치료를 받지 않았거나 기록이 불충분하거나(8명) 진행되지 않은 안구 내 종양(RE group I, II: 6명)과 안와의 종양(GA stage III, IV: 3명)을 제외한 총 18명이 연구에 포함되었다.

대상 환자 18명은 안구적출술 시행 후 조직학적으로 확인되었으며 대상 환자 모두에게 항암화학치료를 시행하였고, 방사선조사를 받은 군과 받지 않은 군으로 나누어 치료 성적을 비교분석하였다. 안구 내에 국한된 경우에 한해서 보존적 치료를 안구적출술 이전에 시도하였다. 항암화학치료는 2001년 이전에는 주로 vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, cisplatin, VM-26, 척추강 내 methotrexate±cytosine arabinoside를, 2001년 이후로는 vincristine, etoposide, carboplatin를 사용하였고, 병기와 환자의 상태에 따라 조정하여 적용하였으며, 방사선조사는 주로 1997년 이전에 진단된 진행된 망막모세포종 환자에서 시행하였다.

결 과

대상 환자 18명 중에서 방사선조사를 받지 않은 환자는 9명이었고, 방사선조사를 받은 환자도 9명이었다.

방사선조사를 받지 않은 9명 중 남자가 6명, 여자가 3명이었다. 진단당시 나이의 중앙값은 21개월(범위 2-69개월), 평균 23.2개월이었다. 추적기간의 중앙값은 48개월(범위 12-216개월), 평균 70.7개월이었다. 병기의 분포는 RE group III가 2명, IV가 1명, V가 2명이었으며, GA stage II가 4명이었다. 시신경을 침범한 경우는 4명이었으며, 절제면에 종양세포가 양성인 경우는 없었다

(Table 1). 환아들은 모두 안구적출술을 시행하였다. 6명은 진단 후 바로 안구를 적출하였으며, 1명은 진단 당시 GA stage II였으며 안구적출술 전에 항암화학치료를 하여 종양의 크기를 줄인 후 안구적출술을 시행 받았다. 나머지 2명은 RE group V였으며, 항암화학치료와 보존적 치료로 냉동치료와 광선요법을 시도하였으나 잔존 종괴가 남아있어 안구적출술을 시행하였다. 방사선조사 없이 치료받은 9명 중에서 재발이나 전이는 한명도 없이 모두 장기생존하였다. 이들은 인공안와삽입물을 삽입하였으며 안면 골격 발달은 모두 대칭적으로 정상 발육을 하였다(Fig. 1).

방사선조사를 받은 환자 9명 중 남자가 2명, 여자가 7명이었고 진단당시 나이의 중앙값은 31개월(범위 27-62개월), 평균 34.5개월이었다. 추적기간의 중앙값은 176개월(범위 6-219개월), 평균 125.2개월이었다. 총 방사선 조사량의 중앙값은 4,500 cGy(범위 3,500-5,000 cGy), 평균 4,444 cGy이었다. 병기의 분포는 RE group V가 1명이었으며, GA stage II가 8명이었다. 시신경을 침범한 경우는 8명이었으며, 절제면에 종양세포가 양성인 경우는 5명이었다(Table 1). 환아들은 진단 후 바로 안구적출술을 시행하였고, 이후 방사선조사와 항암화학치료를 시행하였다. 이들 중 진단 당시 GA stage II였던 1명은 보호자 임의로 치료 중단 후 6개월 뒤 중추신경계로 전이되었고, 이후 외래추적관찰이 중단되었으나 당시 병변의 상태로 보아 사망했을 것으로 추정된다. 다른 1명은 추적 관찰하던 중 15개월째 혼수상태로 응급실로 내원하였으며 뇌전이가 의심되었으나 보호자가 원하여 증상호전 없이 자진 퇴원하였고, 이후 추적관찰이 중단되었다. 방사선조사를 병행하여 치료받은 환자 9명 중에서 이 두 명을 제외한 나머지 7명은 재발이나 전이 없이 장기생존하였으며, 장기생존자 모두에서 심한 안면 골격의 비대칭적 발육부전이 나타났다(Fig. 2).

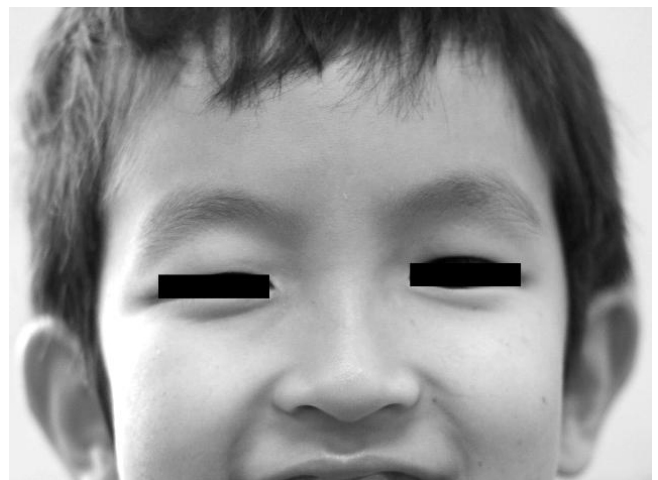


Fig. 1. Ten-year-old boy shows normal facial growth. He received only enucleation and chemotherapy without radiation therapy for retinoblastoma at 1 year of age.

Table 1. Comparison of Patients Treated with and without Radiotherapy

	RT group (n=9)	No RT group (n=9)
Gender		
Male	2	6
Female	7	3
Median age (month)	31	21
Median follow-up (month)	176	48
Before 1997	9	1
After 1997	0	8
Stage		
RE III	0	2
RE IV	0	1
RE V	1	2
GA II	8	4
Age		
<1year	0	2
≥1year	9	7
Extension		
optic nerve invasion only	3	4
optic nerve + resection	5	0
margin invasion		

Abbreviations : RT, radiotherapy; RE, Reese-Ellworth group; GA, Grabowski-Abramson stage

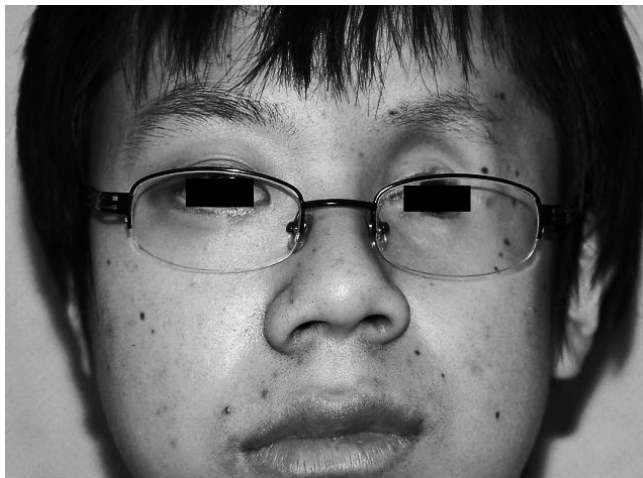


Fig. 2. Nineteen-year-old boy shows marked asymmetric facial hypoplasia. He received enucleation, chemotherapy and radiation therapy for retinoblastoma at 2 years of age.

고 찰

망막모세포종은 소아에서 가장 흔하게 나타나는 원발성 악성 안종양이다. 병기분류는 안구 내 질환일 경우 가장 많이 사용되는 Reese-Ellsworth(RE) 분류가 있으며⁹⁾ 이후로 Grabowski 등¹⁰⁾의 분류법과 Howarth 등¹¹⁾의 분류법이 제시되어 안구내외의 질환 모두 예후 추정이 가능하도록 하였고 병기분류에 따라 냉동치

료, 광선응고요법, 플라크 근접방사선 등의 국소적 치료와 항암화학치료, 방사선조사, 안구적출술의 조합이 다양하게 시행될 수 있다.

망막모세포종 환자들의 장기생존율이 높아짐에 따라 치료에 따른 합병증에 대한 관심이 높아지고 있으며, 이에 따라 치료 방법의 수정이 요구되고 있다. 특히 망막모세포종은 방사선조사에 민감하여 방사선조사로 안구보존율을 높이고 좋은 치료효과를 나타내고 있으나, 방사선조사 자체로 인한 문제점들, 즉 안면발육장애, 각막과 시신경 등의 손상, 이차적인 암 발생 등은 해결해야 할 문제점으로 남아있다.

특히 방사선조사로 인한 안면발육부전은 사춘기로 접어들수록 더욱 심각한 미용적 장애를 초래하며 환자의 삶의 질을 저하시킬 수도 있다⁷⁾. Imhof 등⁸⁾은 망막모세포종 환자의 방사선조사에 관한 연구에서 방사선조사를 받은 안구가 방사선조사를 받지 않은 안구에 비하여 심각한 안면발육장애를 초래하며, 방사선조사 후의 추가적인 안구적출술은 안면발육장애에 추가적인 영향을 미치지 않는다고 보고하였다.

Beck 등¹²⁾은 저위험군 안구내 망막모세포종 환자에서 항암화학치료와 국소적 치료만으로 좋은 치료성적을 보고하고 있다. Kim 등¹³⁾은 저위험군 망막모세포종에서 장기간의 항암화학치료를 시도하여 86%의 안구보존율을 보고하였다. Sussman 등⁵⁾은 망막모세포종의 치료에 항암화학치료와 방사선조사를 비교하여 항암화학치료가 방사선조사보다 더 초기에 종양크기의 감소를 유도한다고 보고하였다.

항암화학치료에 사용되는 약제는 Campinchi 등¹⁴⁾이 vincristine과 cyclophosphamide를 사용하여 안구적출술이나 방사선조사 시행 전에 망막모세포종의 크기를 줄이는 ‘항암제축소(chemoreduction)’ 개념을 소개한 이후 다른 연구들에서 cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, melphalan, thiopeta, nimustine(ACNU) 그리고 cisplatin의 조합을 보고하였고^{15, 16)}, 최근의 연구에서는 주로 vincristine, etoposide, carboplatin을 사용하여 좋은 결과를 보고하였다¹⁷⁻¹⁹⁾.

Shield 등¹⁸⁾은 망막모세포종의 초기치료에 vincristine, etoposide, carboplatin으로 항암화학치료를 시도하여 이 조합으로 2 cycle 치료 후 종양기저의 35%, 종양두께의 49%가 평균적으로 감소되었으며, 46%의 완전관해와 54%의 부분관해가 관찰되었고, RE group V의 환자에서 78%의 안구보존율, 42%에서 안구적출술이나 방사선조사를 받지 않게 되었다고 보고하였다. 또한 Gallie 등¹⁹⁾은 vincristine, etoposide, carboplatin과 cyclosporin의 조합과 국소적 치료방법을 시행하여 처음 치료받는 환자의 88%, 재발한 환자에서 67%가 약 32개월간 재발하지 않았음을 보고하였다.

최근 항암화학치료와 국소적 치료방법의 발달로 인하여 장기생존율이 90% 이상으로 보고되고 있으며, RE group I-III에 해당하는 환자들은 안구적출술이나 외부방사선조사 없이 냉동치료, 광선응고요법 등의 국소적 치료와 항암화학치료만으로 좋은 치료성적이 보고되고 있다^{19, 20)}. Shield 등²¹⁾은 RE group I-IV에서 5년 이

내에 방사선조사의 필요성이 10% 미만으로 낮지만 RE group V에 해당하는 환자들에서는 47%에서 추가적인 방사선조사가 필요하다고 보고하였다.

본 연구에서는 대상 환자 18명 중 RE group III, IV인 3명은 방사선조사를 받지 않았고, RE group V인 3명 중 1명과, GA stage II인 12명 중 8명이 방사선조사를 받았다. RE group V인 1명은 조직검사서 혈관의 미세침범소견이 있어 방사선조사를 받았다.

안구적출술 시행 후 시신경의 절제면에서 종양세포의 침범이 있는 경우를 미세전이 망막모세포종(micrometastatic retinoblastoma)이라고 하는데, 이는 재발의 중요한 예후인자가이며 재발율은 80%까지 보고되고 있다²²⁻²⁴⁾. 미세전이 망막모세포종의 경우에 확립된 치료방법은 아직 없으며 항암화학치료와 방사선조사의 조합이 널리 시행되고 있다²⁵⁾. 본 연구에서는 시신경 절제면의 종양세포 침범이 있는 5명 모두에게 안구적출술과 항암화학요법 및 방사선조사의 조합으로 치료하였고 2명에서 재발하였다.

Zelter 등²⁶⁾은 시상판(lamina cribrosa)의 후면까지 침범하고 신경절제면의 침범이 없는 망막모세포종 환자에서 안구적출술과 항암화학치료를 병합하여 치료했을 때 100%의 생존율을 보고하였다(5명 중 5명 생존). Schwartzman 등²⁷⁾은 시신경의 절제면의 침범 없이 시신경의 침범이 있었던 환자에서 방사선조사를 제외한 안구적출술과 항암화학치료만으로 치료했을 때 12명 중 11명에서 장기생존하였다고 보고하였다.

이번 연구에서 시신경 절제면의 침범 없이 시신경의 침범만 있었던 7명의 환자에서 안구적출술 후 3명은 방사선조사와 항암화학치료를, 4명은 항암화학치료만 받았다. 이들 모두 평균 129.7개월(중앙값 107개월, 범위 45-219개월) 추적관찰기간 동안 재발이나 전이가 관찰되지 않았다.

결론적으로 시신경의 절제면을 침범하지 않은 안와 내에 국한된 망막모세포종의 치료에 있어 방사선조사를 제외하고 안구적출술, 항암화학치료, 국소적 치료를 병행함으로써 높은 생존율을 유지하면서 안면발육부전과 같은 심각한 부작용을 줄여 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 시신경의 절제면을 침범한 경우에는 재발의 가능성이 있으므로 후기 후유증의 위험이 있더라도 안구적출술 후 방사선조사와 항암화학치료를 병행한 치료를 시행함으로써 생존률을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 방사선조사는 망막모세포종의 국소적 치료에 효과적인 방법이나 장기 생존자에서 안면발육장애, 각막과 시신경 손상, 이차적인 암의 발생 등의 합병증을 유발하며 방사선조사로 인한 안면발육부전은 나이가 들수록 더욱 심각한 미용적 장애를 초래하고 환자의 삶의 질을 저하시킨다. 진행된 안구 내 망막모세포종과 안와 내 망막모세포종 환자에서 안구적출술과 항암화학치료 및 안와방사선조사를 받은 경우와 받지 않은 경우의 치료성과 장

기예후를 분석하고자 본 연구를 시도하였다.

방법 : 1985년 10월부터 2006년 12월까지 영남대학교병원에서 망막모세포종으로 진단받은 35명의 환자를 대상으로 병록지를 후향적으로 분석하였다. 안구 내 병변은 Reese-Ellsworth(RE)의 분류에 따라, 안구 외로 진행된 경우는 Grabowski-Abramson(GA)의 분류에 따라 분류하여 RE group III, IV, V인 진행된 안구 내 종양과 GA stage II인 안와 내 종양 환자를 연구 대상으로 하였다.

결과 : 연구에 포함된 환자는 18명이었고, 진단당시 나이의 중앙값은 27개월(범위 2-69개월), 추적기간의 중앙값은 73.5개월(범위 6-219개월)이었다. 안구 내에 국한된 경우는 6명이었고(RE group III; 2명, IV; 1명, V; 3명) 안와 내로 진행된 경우는 12명이었다(GA stage II). 대상 환자 모두에서 안구적출술을 시행한 후 항암화학치료를 시행하였는데 2001년 이전에는 vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, cisplatin, VM-26을, 2001년 이후로는 vincristine, etoposide, carboplatin을 사용하였다. 9명의 환자에서는 국소적으로 방사선조사를 병행하였고, 총 방사선 조사량의 중앙값은 4,500 cGy(범위 3,500-5,000 cGy)이었다. 방사선조사를 병행하여 치료 받은 환자 9명 중 7명은 재발이나 전이 없이 장기 생존하였으며, 장기 생존자 모두에서 심한 안면 골격의 비대칭적 발육부전이 나타났다. 방사선조사 없이 치료받은 9명 중에서는 재발이나 전이가 한명도 없이 모두 장기생존하였으며, 안구적출술 이후 인공안와삽입술을 삽입하였으며 안면 골격 발달은 모두 대칭적으로 정상 발육을 하였다.

결론 : 시신경의 절제면을 침범하지 않은 안와내에 국한된 망막모세포종의 치료에 있어 방사선조사를 제외하고 안구적출술, 항암화학치료, 국소적 치료를 병행함으로써 높은 생존율을 유지하면서 안면발육부전과 같은 심각한 부작용을 줄여 삶의 질을 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 시신경의 절제면을 침범한 경우에는 재발의 가능성이 있으므로 후기 후유증의 위험이 있더라도 안구적출술 후 방사선조사와 항암화학치료를 병행한 치료를 시행함으로써 생존률을 높일 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. Retina 2004;24:828-48.
- 2) Gombos DS. Current management of retinoblastoma. Retina 2004;24:825-7.
- 3) Shields CL, Shields JA. Changing management of retinoblastoma. Clin Experiment Ophthalmol 2004;32:345-6.
- 4) De Potter P. Current treatment of retinoblastoma. Curr Opin Ophthalmol 2002;13:331-6.
- 5) Sussman DA, Escalona-Benz E, Benz MS, Hayden BC, Feuer W, Cicciarelli N, et al. Comparison of retinoblastoma reduction for chemotherapy vs external beam radiotherapy. Arch Ophthalmol 2003;121:979-84.
- 6) Phillips C, Sexton M, Wheeler G, McKenzie J. Retinoblastoma: review of 30 years' experience with external beam

- radiotherapy. *Australas Radiol* 2003;47:226-30.
- 7) Denys D, Kaste SC, Kun LE, Chaudhary MA, Bowman LC, Robbins KT. The effects of radiation on craniofacial skeletal growth: a quantitative study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1998;45:7-13.
 - 8) Imhof SM, Mourits MP, Hofman P, Zonneveld FW, Schipper J, Moll AC, et al. Quantification of orbital and mid-facial growth retardation after megavoltage external beam irradiation in children with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1996; 103:263-8.
 - 9) Abramson DH. Retinoblastoma: diagnosis and management. *CA Cancer J Clin* 1982;32:130-40.
 - 10) Grabowski EF, Abramson DH. Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:721-35.
 - 11) Howarth C, Meyer D, Hustu HO, Johnson WW, Shanks E, Pratt C. Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma. results of a prospective study. *Cancer* 1980;45: 851-8.
 - 12) Beck MN, Balmer A, Dessing C, Pica A, Munier F. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18:2881-7.
 - 13) Kim JH, Yu YS, Khwarg SI, Choi HS, Shin HY, Ahn HS. Clinical result of prolonged primary chemotherapy in retinoblastoma patients. *Korean J Ophthalmol* 2003;17:35-43.
 - 14) Campinchi R, Lemerle J, Bloch-Michel E, Pinget T, Schweisguth O, Luker P, et al. Does chemotherapy have a role in the treatment of retinoblastomas? *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1976;76:17-22.
 - 15) Haye C, Schlienger P. Chemotherapy of retinal tumors. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1980;92:119-22.
 - 16) Akiyama K, Iwasaki M, Amemiya T, Yanai M. Chemotherapy for retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 1989; 10:111-6.
 - 17) Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1348-56.
 - 18) Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114:1330-8.
 - 19) Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1321-8.
 - 20) Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2000;18: 12-7.
 - 21) Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002;133:657-64.
 - 22) Stannard C, Lipper S, Sealy R, Sevel D. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases. *Br J Ophthalmol* 1979;63:560-70.
 - 23) Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96:217-22.
 - 24) Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, De Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73:692-8.
 - 25) Finger PT, Czechonska G, Demirci H, Rausen A. Chemotherapy for retinoblastoma: a current topic. *Drugs* 1999;58: 983-96.
 - 26) Zelter M, Gonzalez G, Schwartz L, Gallo G, Schwartzman E, Damel A, et al. Treatment of retinoblastoma. Results obtained from a prospective study of 51 patients. *Cancer* 1988; 61:153-60.
 - 27) Zelter M, Damel A, Gonzalez G, Schwartz L. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer* 1991;68:1685-90.