

# PRISE EN CHARGE DU RETINOBLASTOME PAR ASSOCIATION CHIMIOThERAPIE ET CHIRURGIE A DAKAR : RESULTATS DEFINITIFS SUR UN REcul DE 8 ANS.

MANAGEMENT OF RETINOBLASTOMA BY CHEMOTHERAPY AND SURGERY COMBINATION IN DAKAR: FINAL RESULTS ABOUT A DECLINE OF 8 YEARS.

SOW AS<sup>1</sup>, NDOYE ROTH PA<sup>1</sup>, KA AM<sup>2</sup>, FALL N<sup>1</sup>, DIAGNE JP<sup>2</sup>, KANE H<sup>1</sup>, NDIAYE JMM<sup>1</sup>,  
NGUER M<sup>1</sup>, BA EA<sup>1</sup>, SOW S<sup>2</sup>, WANE KHOUMA AM<sup>1</sup>, DEMEIDERS ME<sup>2</sup>, NDIAYE PA<sup>2</sup>.

1- Clinique Ophtalmologique EPS CHU Aristide Le Dantec

2- Clinique Ophtalmologique EPS CHU Abass Ndao

**Correspondance:** Aboubacry Sadikh SOW, Assistant Chef de Clinique  
BP. 17225 Dakar Liberté / sadikh\_sow@yahoo.fr

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le but de ce travail était de rapporter les résultats définitifs obtenus après un traitement associant une chimiothérapie et un geste chirurgical.

**Patients et méthodes :** Notre étude prospective transversale a concerné les rétinoblastomes diagnostiqués et traités dans notre service de Janvier 2006 à Mai 2014. Un examen du fond d'œil sous anesthésie générale et un examen radiologique, scanner orbito-cérébral, une imagerie par résonance magnétique ou à défaut échographie oculaire, ont été systématiquement réalisés. Les patients ont reçu 6 cures de chimiothérapie dont 2 cures préopératoires et 4 cures postopératoires. Un geste chirurgical (énucléation ou exentération) a complété le traitement, suivi de l'analyse histologique de la pièce opératoire. La radiothérapie externe et le traitement conservateur n'étaient pas disponibles.

**Résultats :** Cent dix-sept patients ont été traités. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 33

mois avec des extrêmes de 2 mois et de 8 ans, le sexe ratio de 1,22. Les tumeurs étaient bilatérales dans 26 cas et unilatérales dans 91 cas, intraoculaires dans 66 cas et extraoculaires dans 51 cas. Une atteinte du nerf optique a été confirmée par l'histologie dans 21 cas. Vingt un patients sont décédés après récurrence et/ou apparition de métastases, ou en cours de chimiothérapie. Treize ont été perdus de vue et 77 sont en survie sans événement.

**Conclusion :** L'amélioration du pronostic vital est encore notre préoccupation majeure. La chimiothérapie a permis de réduire considérablement la pratique de l'exentération et augmenté le taux de survie globale. L'apport de nouveaux moyens thérapeutiques notamment conservateurs améliorera ces résultats.

**Mots-clés:** RETINOBLASTOME, CHIMIOThERAPIE, CHIRURGIE.

## ABSTRACT

**Introduction:** The purpose of this study was to report the final results obtained after treatment combining chemotherapy and surgery.

**Patients and methods:** Our prospective cross-sectional study involved retinoblastoma diagnosed and treated in our department from January 2006 to May 2014. A review of the fundus under general anesthesia and radiological examination, orbitofrontal brain CT scan, an imaging by magnetic resonance or failing ocular ultrasound, have been systematically carried out. Patients received six courses of chemotherapy treatment including 2 preoperative and 4 postoperative cures. Surgical intervention (enucleation or exenteration) completed the treatment, followed by histological analysis of the surgical specimen. External radiotherapy and conservative treatment were not available.

**Results:** One hundred and seventeen patients were treated. The average age at diagnosis was 33 months

with extremes of 2 months and 8 years and the sex ratio was 1.22. Tumors were bilateral in 26 cases and unilateral in 91 cases, intraocular in 66 cases and extraocular in 51 cases. An optic nerve involvement was confirmed by histology in 21 cases. Twenty one patients died after recurrence and/or appearance of metastasis, or during chemotherapy. Thirteen were lost to follow-up, and 77 are in event-free survival.

**Conclusion:** Improving the prognosis is still our major concern. Chemotherapy has significantly reduced the practice of exenteration and increased overall survival rate. It has also allowed to improve long term survival of patients. The contribution of new therapeutic methods including conservative methods has helped improve these results.

**KEYWORDS:** RETINOBLASTOMA, CHEMOTHERAPY, SURGERY.

## INTRODUCTION

Le rétinoblastome est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale, développée aux dépens des cellules jeunes de la rétine, survenant ainsi chez le nourrisson et le jeune enfant. C'est la tumeur intra oculaire la plus fréquente de l'enfant et son diagnostic prénatal est possible. Son incidence tourne

autour d'un cas pour 15000 à 20000 naissances<sup>1</sup>. Les principaux signes cliniques d'appel sont la leucocorie et le strabisme. L'objectif de notre étude était d'apprécier les résultats de l'association de la chimiothérapie et de la chirurgie dans le traitement du rétinoblastome sur un recul de 8 ans 5mois.

## PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective transversale menée de Janvier 2006 à Mai 2014 au service d'Ophtalmologie de l'hôpital Aristide Le Dantec de Dakar en collaboration avec l'unité d'Oncologie Pédiatrique du même hôpital. Ont été inclus dans cette étude les patients porteurs d'un rétinoblastome dont le diagnostic a été fait à la clinique, à la radiologie (échographie et/ou TDM ou IRM) ou à l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire après chirurgie d'exérèse, y compris ceux qui étaient déjà opérés à l'arrivée. Le prélèvement était constitué de l'œil énucléé avec une portion suffisante de nerf optique (> 12 mm). Le traitement a utilisé un protocole de chimiothérapie néo-adjuvante et adjuvante complété d'un geste chirurgical (énucléation ou exentération).

Deux protocoles de chimiothérapie ont été utilisés : vincristine-carboplatine-étoposide (VCE) et vincristine-cyclophosphamide (VC), selon les moyens financiers de la famille. La réponse tumorale à la chimiothérapie préopératoire était évaluée cliniquement en se basant sur la taille de la tumeur initiale: réduction minime (< 1/3), modérée (1/3 à 2/3) et importante (> 2/3). Les données ont été collectées à partir des dossiers des patients sélectionnés et notées sur un formulaire de recueil de données élaboré à cet effet et ces données comportaient les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques. Elles ont été recueillies sur Excel, traitées par le logiciel Epi info et les courbes de survie ont été obtenues par la méthode de Kaplan Meyer.

## RESULTATS

Cent dix-sept (117) dossiers de patients ont été recueillis. La fréquence moyenne était de 13 cas par an. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 33 mois avec des extrêmes de 2 mois et de 8 ans. Il y avait 63 nourrissons (0 à 30 mois) et 54 jeunes enfants. L'âge moyen au diagnostic était de 20 mois pour les formes bilatérales et de 36 mois pour les formes unilatérales. La médiane de survie était de 10,1 mois pour les formes bilatérales et 14,6 mois pour les formes unilatérales (figure 1).

Le sexe ratio était de 1,22 (1,52 chez les nourrissons et 0,93 chez les jeunes enfants). Des antécédents familiaux de cancer étaient retrouvés chez deux patients. Une notion de consanguinité parentale était notée chez 50 patients (42,7%) dont 31 étaient du 1<sup>er</sup> degré. Les patients présentaient divers signes cliniques dont la leucocorie 66 cas soit 56,4%; l'exophtalmie 19 cas soit 16,2% ; l'exorbitisme 32 cas soit 27,4%. On notait, au total 66 cas de formes intraoculaires et 51 cas de formes extraoculaires. La médiane de survie était de 6,3 mois pour les formes extraoculaires et 8,4 mois pour les formes intraoculaires (figure 2).

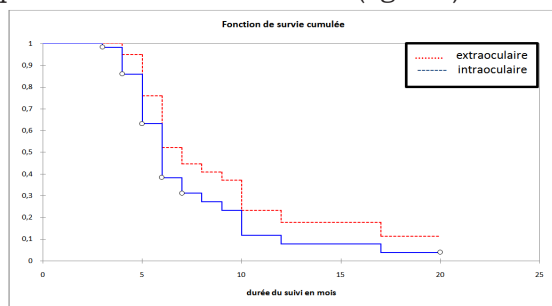
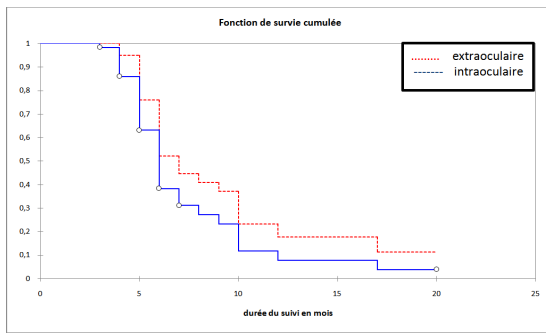


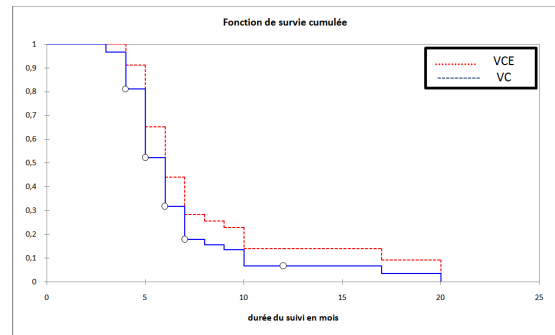
Figure 1 : Courbe de survie en fonction de la latéralité



**Figure 2 :** Courbes de survie en fonction du stade de la tumeur

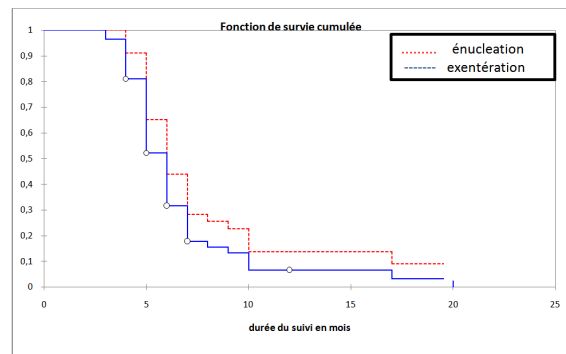
Quatre-vingt-onze (91) patients soit 77,8% présentaient un rétinoblastome unilatéral. Un patient présentait un rétinoblastome trilatéral. Le fond d'œil chez les patients atteints de formes intraoculaires a objectivé 35 cas de rétinoblastomes endophytiques (53,3%), 28 cas de rétinoblastomes exophytiques (42,4%), 2 cas de rétinoblastomes mixtes (3,03%), 1 cas de rétinoblastome infiltrant diffus (1,51%). Une échographie oculaire selon le mode B réalisée chez 12 patients a objectivé des calcifications intra-vitréennes uni ou bilatérales chez tous les patients, un décollement de rétine chez deux patients. Une TDM orbito-cérébrale a été réalisée chez 108 patients et a trouvé 72 cas (66,7%) de calcifications intratumorales, 40 cas (37%) d'atteintes du nerf optique, 30 cas (27,8%) d'atteintes extraoculaires en dehors du nerf optique (muscles oculomoteurs, orbite osseuse, chiasma optique, graisse orbitaire, cerveau). Une IRM réalisée chez deux patients a trouvé : un envahissement du nerf optique et des muscles oculomoteurs, un envahissement du chiasma et du lobe frontal. Au total soixante-huit (68) résultats d'examen histologique ont été exploités et ont permis de confirmer le diagnostic de rétinoblastome et d'apprécier l'extension de la tumeur au nerf optique. Le protocole thérapeutique comprenait une chimiothérapie préopératoire, suivie d'une chirurgie et enfin une chimiothérapie postopératoire. La chimiothérapie néo-adjuvante a été appliquée chez presque tous les patients, à l'exception de cinq (5), qui ont été opérés d'emblée. La majorité des patients (85,7%) a

reçu 2 cures. Elle a permis d'obtenir 1,8% de faible réduction ; 55,4% de réduction modérée ; 25% de réduction importante et 17,8% de phtyse oculaire. La médiane de survie était de 5,7 mois pour le protocole VC et de 7,7 mois pour le protocole VCE (figure 3).



**Figure 3 :** Courbes de survie selon le protocole de chimiothérapie

Trois patients n'ont pas été opérés à cause du refus des parents. L'énucléation a été pratiquée chez 79,8% des patients et l'exentération chez 20,2%. La médiane de survie était de 5,6 mois pour les patients exentérés et de 7,5 mois pour les patients énucléés (figure 4).



**Figure 4 :** Courbes de survie selon le geste chirurgical

La chimiothérapie postopératoire a été appliquée chez 97,4% des patients (80,7% ont reçu 4 cures). Le rythme de suivi était le suivant: visite à 3 mois, 6 mois, 9 mois et 12 mois la première année, puis poursuivi à un rythme trimestriel. Nous avons enregistré après le dernier contact: 77 survivants soit 65,8% ; 27 décédés soit 23,1% et 13 perdus de vue soit 11,1%. La médiane de survie globale est de 6,8 mois (figure 5).

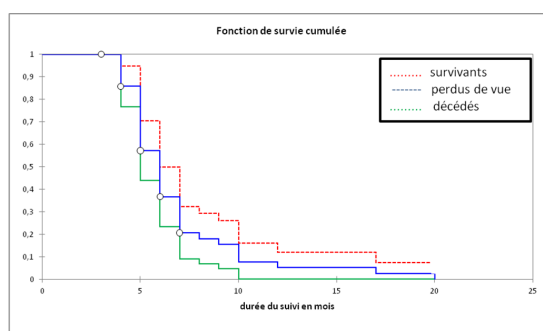


Figure 5 : Courbe de survie globale

## COMMENTAIRES

Le rétinoblastome est une tumeur relativement fréquente. Dans notre population d'étude, l'incidence maximale a été observée en 2008 après la réhabilitation du service d'oncologie pédiatrique avec 27 nouveaux cas, et la fréquence minimale en 2007 et 2011, avec 7 nouveaux cas. De même des études menées dans d'autres pays ont retrouvé : Casablanca 18 nouveaux cas par an, Inde (1519), Chine (1134), Nigeria (321), Kenya (86), UE (303), Canada (24), Suisse (5), USA (280)<sup>2</sup>. Une étude menée aux États-Unis de 1975 à 2004 a trouvé que le rétinoblastome représentait 6,1% de tous les cancers de l'enfant, en deçà de 5 ans<sup>3</sup>.

L'âge moyen lors du diagnostic était de 33 mois. Ces valeurs sont moins élevées que celles trouvées dans d'autres pays africains (Maroc 34,5 ; Congo 35,3 ; Mali 50,6 ; Cameroun 40) à l'exception de la Tunisie où selon une étude de Chebi, l'âge moyen de tous les enfants au moment du diagnostic était de 29,8 mois avec des extrêmes de 1 mois et 9 ans<sup>4</sup>. Par contre, dans les pays occidentaux, le diagnostic est beaucoup plus précoce. Selon une étude menée par Ha<sup>5</sup>, 79% des rétinoblastomes sont détectés dans les six premiers mois de la vie. Broaddus aux États-Unis a relevé un âge moyen diagnostique de 0 à 4 ans<sup>3</sup>. En Chine, Zhao trouve un âge moyen diagnostique de 23 mois, inférieur à 3 ans dans 84% des cas, plus précoce dans les formes bilatérales (15 à 27 mois) que dans les formes unilatérales<sup>6</sup>. Le sexe ratio était de 1,22. Dans d'autres pays, le ratio était supérieur à 1. Kaimbo a trouvé 66% de garçons

et 34% de filles avec un âge moyen de 2,94 +/- 1,6<sup>7</sup>. Chebi trouve en Tunisie un sexe ratio de 1,60<sup>4</sup>. Cependant au Cameroun le pourcentage de filles était de 70,2% et celui de garçons 29,8%<sup>8</sup>. Concernant l'existence d'un antécédent familial de rétinoblastome, il a été trouvé chez deux patients. Une étude d'Abrahamson<sup>9</sup> a démontré l'existence d'une histoire familiale dans 14% des cas et son absence chez 84% des patients. En Turquie, une étude d'Ozkan a rapporté une histoire familiale de rétinoblastome dans 11% des cas<sup>10</sup>. Le rétinoblastome est donc sporadique dans la majorité des cas. La notion de consanguinité entre les parents est relevée chez 50 patients (42,7%). Le taux de consanguinité dans la population générale sénégalaise étant de 43,02%<sup>11</sup>, la consanguinité ne peut pas être considérée comme un facteur de risque de rétinoblastome. La leucocorie était la principale circonstance de découverte, suivie de l'exophtalmie puis de l'exorbitisme. Le strabisme n'était pas une circonstance de découverte dans notre étude en raison du diagnostic assez tardif. Au Congo, la leucocorie est le signe le plus fréquent avec 49%, puis l'exophtalmie avec 28% des cas, les autres signes étant le strabisme, l'œil rouge et le staphylome scléral<sup>7</sup>. D'après l'étude menée au CHU de Casablanca, la leucocorie était notée dans 69% des cas et la buphtalmie ou l'exophtalmie dans 47% des cas<sup>12</sup>. Pour Abrahamson, après une étude menée au New York Hospital, le signe le plus fréquent est la leucocorie (56,2%), suivi du strabisme (23,6%), et la baisse de l'acuité

visuelle (7,7%)<sup>13</sup>. La leucocorie et le strabisme restent les signes les plus fréquents et précoces dans les pays occidentaux tandis que dans les pays africains, l'exophtalmie est le principal motif de consultation. Sur 117 patients, nous avons relevé 91 patients avec un rétinoblastome unilatéral, 25 avec un rétinoblastome bilatéral et 1 patient avec un rétinoblastome trilatéral. Au CHU de Casablanca 56% de cas unilatéraux ont été rapportés et 44% de cas bilatéraux<sup>12</sup>. Au Congo, étaient rapportés 79% de cas unilatéraux et 21% de cas bilatéraux<sup>7</sup>. En Tunisie, le rétinoblastome était unilatéral dans 69% et bilatéral dans 31%<sup>4</sup>. Aux États-Unis, le taux de bilatéralité est de 26,7%, contre 71,9% de cas unilatéraux<sup>3</sup>. En Chine, 32% des patients présentaient un rétinoblastome bilatéral<sup>6</sup>. L'examen du fond d'œil a trouvé : 38 cas de rétinoblastomes endophytiques ; 28 cas de rétinoblastomes exophytiques ; 2 cas de rétinoblastomes mixtes ; 1 cas de rétinoblastome dans sa forme infiltrative diffuse. Dans les deux cas, le stade V de REESE dépassé était plus représenté et le groupe E de la classification ABC. Dans l'étude menée au Congo 80% des tumeurs étaient classés stade IV de REESE-ELLSWORTH, avec 38,3% de formes endophytiques et 31,3% de formes exophytiques<sup>7</sup>. Au Mali<sup>14</sup>, 95,7% des tumeurs étaient classés stade V de REESE dépassé. En Corée, l'étude réalisée par Choi a montré que le rétinoblastome est découvert dans 60% des cas à un stade avancé de la classification de REESE-ELLSWORTH<sup>15</sup>. Une échographie oculaire en mode B n'a été réalisée que chez douze patients et a objectivé des calcifications intra-vitréennes uni ou bilatérales chez tous les patients, un décollement de rétine chez deux patients. Par contre 108 patients (92,3%) ont fait une TDM. Du fait de son accessibilité et de son coût moindre, l'échographie est plus fréquemment réalisée que la TDM et l'IRM dans les pays à ressources limitées. C'est le cas au Mali où selon Sidibé 73,3% des patients ont bénéficié d'une échographie oculaire<sup>14</sup> ainsi que chez tous les patients au Congo<sup>7</sup>. Au CHU GABRIEL TOURE, seuls 26,70% des patients ont eu un scanner orbito-cérébral<sup>14</sup>. Kagmeni a souligné l'importance de la TDM

avant toute chirurgie mutilante. L'IRM est donc l'examen le plus performant pour le bilan d'extension mais son coût élevé fait qu'elle est rarement réalisée dans les pays en développement. Elle n'a pu être réalisée que chez deux patients de notre série. Sur les 68 pièces d'histologie, nous avons noté 21 cas de rétinoblastome avec atteinte du nerf optique, 47 cas de rétinoblastome sans atteinte du nerf optique. Il n'a pas été trouvé d'atteinte de la choroïde. Dans une étude au Cameroun il y avait 73,7% d'envahissement extraoculaire [8]. La chimiothérapie préopératoire a permis d'obtenir 1,8% de faible réduction du volume tumoral ; 55,4% de réduction modérée ; 25% de réduction importante et 17,8% de phtyose oculaire. La chimiothérapie a révolutionné la prise en charge du rétinoblastome dans notre service car avant 2005, les malades étaient traités principalement par la chirurgie avec un taux de décès autour de 90%<sup>16</sup>. Dans l'étude de Kaimbo wa Kaimbo au Congo, la chimiothérapie était effectuée en pré et post opératoire, associant cyclophosphamide, vincristine et méthotrexate. Gombos a rapporté que la probabilité qu'un rétinoblastome réagisse à une chimiothérapie première est plus élevée si la tumeur est localisée à la macula et si le patient est âgé de plus de 2 mois. Les tumeurs de moins de 2 mm de diamètre pourraient être moins réactives à ce traitement<sup>17</sup>. Soixante-dix-neuf virgule huit pourcent (79,8%) des patients ont été enucléés et 20,2% exentérés.

Dans certains pays africains, la chirurgie était la seule option thérapeutique (Cameroun)<sup>8</sup>. Ceci s'explique surtout par le coût faible de la chirurgie par rapport aux autres moyens thérapeutiques. L'avenir est orienté vers les traitements purement locaux notamment par chimiothérapie intra-artérielle ou intraoculaire<sup>12</sup>. En Corée, Choi a expérimenté l'association chimiothérapie systémique et chimiothérapie intra-artérielle et a montré que la survie était de loin meilleure chez les patients traités par l'association que chez ceux traités par chimiothérapie systémique seule (100% contre 40%). Nous avons enregistré 65,8% de survie, 23,1% de décès et 11,1% de perdus de vue. Soixante-dix-sept virgule soixante-dix-sept pourcent des décès



ont été enregistrés entre 2006 et 2011. Les décès étaient dûs soit à l'existence de métastases cérébrales, soit à un accident de chimiothérapie postopératoire. Selon l'étude menée par Elkettani au CHU de Casablanca, après un recul moyen de 52 mois, sur 32 enfants, 4 sont décédés et 2 ont abandonné le traitement. Le taux de conservation du globe oculaire était de 85,7%, soit 12 yeux sur 14<sup>12</sup>. En Turquie<sup>10</sup>, le taux de survie en 3 ans pour 141 patients était de 89,69%. Au Congo, Kaimbo trouve un taux de mortalité de 90% et seuls 2 patients ont survécu entre

Janvier 1995 et Décembre 2000. Le risque oncologique de récurrence extraoculaire de rétinoblastome est devenu rarissime dans les pays industrialisés. Cependant, les métastases du système nerveux central restent de mauvais pronostic malgré les résultats préliminaires encourageants de certaines combinaisons de chimiothérapie<sup>18</sup>. Dans les pays industrialisés, la survie à 5 ans est excellente, supérieure à 90% dans de nombreuses études<sup>19</sup>. Lee et al rapportent un taux de survie de 93 % à 3 ans<sup>20</sup>.

## CONCLUSION

Le rétinoblastome est une tumeur maligne d'origine neuro-épithéliale du nourrisson et du jeune enfant, dont le traitement a été révolutionné par la chimiothérapie réalisée avant et après chirurgie. La chimiothérapie est utilisée dans le but de faciliter l'énucléation en cas de buphtalmie ou d'exophtalmie, de réduire la tumeur et rendre ainsi accessible la tumeur

à un traitement conservateur mais également de dégager la macula ou le nerf optique. Cependant elle comporte de nombreux effets secondaires. L'association chimiothérapie et chirurgie est à encourager dans nos régions car elle a permis d'allonger la survie et d'améliorer la qualité de vie des patients.

## RÉFÉRENCES

- 1- Kivelä T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. *Br J Ophthalmol*, 2009; 93: 1129-31.
- 2- Dimaras H, White A, Gallie B. Conférences scientifiques. *Ophthalmol*, 2008; 6.
- 3- Broadus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmology*, 2009; 93: 21-3.
- 4- Chebbi A, Bouguila H, Boussaid S et al. Le profil clinique du rétinoblastome en Tunisie. *J Fr d'Ophthalmol*, 2014; 37: 442-448.
- 5- Aziz HA, Lasenna CE, Vigoda M et al. Retinoblastoma treatment burden and economic cost: impact of age at diagnosis and selection of primary therapy. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ)*, 2012; 6: 1601.
- 6- Zhao J, Li S, Shi J et al. Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China. *Br J Ophthalmol*, 2011; 95: 1372-5.
- 7- Kaimbo WK, Mvitu MM, Missotten L. Presenting signs of retinoblastoma in Congolese patients. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 2002; 283: 37-41.
- 8- Kagmeni G, Nguefack F, Monebenimp F. Le Rétinoblastome dans la Région de l'Ouest Cameroun: Aspects Cliniques, Histologiques et Thérapeutiques. *Health sciences and disease*, 2013; 14.
- 9- Abramson DH, Beaverson K, Sangani P et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. *Pediatr*, 2003; 112: 1248-55.
- 10- Özkan A, Pazarli H, Celkan T et al. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981-2004. *Pediatr Int*, 2006; 48: 369-73.
- 11- Ndiaye M, Tall I, Basse AM et al. Infirmité motrice d'origine cérébrale: une série sénégalaise. *Afr J Neurol Sciences*; 2012: 31.
- 12- Elkettani A, Aderdour S, Daghouj G et al. Rétinoblastome: résultats préliminaires du protocole national de prise en charge au CHU de Casablanca. *J Fr d'Ophthalmol*, 2014; 37: 115-24.
- 13- Abramson DH, Frank CM, et Dunkel, IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmol*, 1999; 106: 1947-50.
- 14- Sidibe H. Etude des aspects épidémiocliniques du rétinoblastome dans le Service de Pédiatrie du CHU GABRIEL TOURE. [Thèse de Doctorat d'Université]. Bamako : Université de Bamako Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-stomatologie ; 2009. [www.keneya.net/fmpos/theses/2009/med/pdf/09M302](http://www.keneya.net/fmpos/theses/2009/med/pdf/09M302).
- 15- Choi S, Han JW, Kim H et al. Combined chemotherapy and intra-arterial chemotherapy of retinoblastoma. *Korean J Pediatr*. Jun 2013; 56: 254-59.

- 16- Ndiaye MR, Ndoye PA, Ndiaye CS, Wade A. La chirurgie mutilante dans le rétinoblastome. *Med Afr Noire* 1994; 41: 367-70.
- 17- Gombos DS, Kelly A, Coen PG et al. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: the significance of tumour size, location, and age. *Br J Ophthalmol*, 2002; 86: 80-83.
- 18- Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V 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.
- 19- Desjardins L, Charif C M, Lumbroso L et al. Résultats fonctionnels du traitement du rétinoblastome par les traitements locaux en utilisation isolée ou associés à une chimiothérapie. *J Fr d'Ophtalmol*, 2005; 28 :725-31.
- 20- Lee V, Hungerford JL, Bunce C et al. Globe conserving treatment of the only eye in bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*, 2003; 87:1374-80.