

درمان رتینوبلاستوم در گذر زمان: یک مقاله مروری

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۱۰ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۳/۱۷ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۴/۰۱

رتینوبلاستوم شایع‌ترین تومور اولیه بدخیم چشمی در کودکان است. مدیریت و درمان رتینوبلاستوم فرآیندی بسیار پیچیده است و نیازمند به توجه به مواردی همچون مرحله بیماری، وضعیت ژنتیکی تومور و جهش‌ها، عوامل روانی-اجتماعی خانواده و باورهای فرهنگی و منابع اقتصادی موجود دارد. از زمان شناسایی این بدخیمی تا اوایل قرن بیستم (پیش از معرفی پرتودرمانی به‌عنوان یکی از گزینه‌های درمان)، تخلیه چشم تنها گزینه درمانی برای این بیماری بود. تخلیه چشم علاوه بر عدم کنترل موارد متاستاتیک و گسترده بیماری و افزایش شانس مرگ‌ومیر در این موارد، باعث ایجاد عوارض روحی، روانی و زیبایی نامطلوب فراوان در بیماران و مخصوصاً کودکان که جمعیت اصلی مبتلا به این بیماری هستند، می‌شود. پیشرفت‌های شگرفی از قرن بیستم تاکنون برای شناسایی و ابداع روش‌های نوین جهت حفظ چشم و درمان‌های کمتر تهاجمی رخ داده است و مجموعه تلاش‌ها منجر به ابداع روش‌های درمانی جدیدی مانند پرتودرمانی، شیمی‌درمانی سیستمیک، درمان‌های موضعی مانند سرما و گرما درمانی، شیمی‌درمانی داخل شریانی و شیمی‌درمانی داخل چشمی شده است. به‌صورت خلاصه مجموعه درمان‌ها از ابتدا تاکنون به سمت افزایش بقا، کاهش نرخ تخلیه چشم و درمان‌های هدفمندتر و کمتر تهاجمی رفته است. در این مقاله به‌صورت خلاصه به معرفی انواع روش‌های درمانی رتینوبلاستوم از ابتدایی شناسایی تاکنون می‌پردازیم و سیر تحولی درمان‌های این بیماری از ابتدا تاکنون که باعث کاهش انجام تخلیه چشم به‌عنوان درمان این بیماری شده است را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

کلمات کلیدی: شیمی‌درمانی، تخلیه چشم، رادیوتراپی، رتینوبلاستوم.

حسن اسدی‌گندمانی، سید محسن رفیع‌زاده، الیاس خلیلی پور، بابک مصومیان*

مرکز تحقیقات چشم پزشکی، بیمارستان فارابی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، میدان قزوین، خیابان کارگر جنوبی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی تهران، بیمارستان فارابی، مرکز تحقیقات چشم پزشکی.

تلفن: ۰۲۱-۵۵۲۱۰۸۰

E-mail: dr.masoomian@yahoo.com

توسط William Hayes در سال ۱۷۶۷ توصیفی از کاهش Red reflex دختر سه ساله مبتلا به رتینوبلاستوم گزارش شد و اشاره شد که گویا بیمار مزبور، تاریکی نرمال چشم از ورای مردمک را از دست داده است و نمایی مشابه با چشم گربه در یک محیط تاریک ایجاد شده است، که در زبان علمی امروزی Leukocoria نامیده می‌شود.^۱ شیوع رتینوبلاستوم در حدود یک در هر ۱۸۰۰۰ تولد زنده تخمین زده شده است.^۲ با این حال این تومور شایع‌ترین بدخیمی داخل چشمی اولیه در کودکان است و بالغ بر ۳٪ از بدخیمی‌های دوران کودکی را شامل می‌شود.^۳ گستره شیوع بیماری در بعضی

نخستین گزارش علمی و مستند در مورد رتینوبلاستوم به سال ۱۵۹۷ توسط Petrus Pawius آناتومیست مشهور هلندی برمی‌گردد که البته گزارش اصلی این محقق در دست نمی‌باشد، ولی گزارشات Bartolini از بیمار ایشان حکایت از وجود توموری سفید با بافت‌هایی به رنگ مغز و سرشار از عروق خونی و ماده‌ای شبیه استخوان خرد شده در چشم و ناحیه تمپورال چپ کودکی سه ساله دارد که هیچگونه تهاجمی به دورا و بافت مغزی اطراف نداشته است.^۱ با توجه به گزارش پاتولوژی ماکروسکوپیکی موجود، تومور مطرح شده کاملاً بر رتینوبلاستوم منطبق می‌باشد. در گزارش بعدی

پاک‌کننده‌ها، رژیم حاوی یدید و غیره بود.^۱

تخلیه چشم: تخلیه چشم یا Enucleation در اوایل قرن بیستم به‌عنوان اولین گزینه درمانی برای رتینوبلاستوم مطرح گردید. علیرغم پیشرفت شگرف درمان‌های حفظ چشم، تخلیه چشم هنوز نیز یکی از گزینه‌های درمانی مخصوصا در موارد عدم دید مناسب برای لیزر و دیگر درمان‌ها (خونریزی زجاجیه، عدم دیلاتاسیون مناسب مردمک و کاتاراکت)، گسترش به خارج محیط چشم، عصب بینایی و کورویید، موارد عودکننده تومور، وجود عوارض نئوواسکولار چشمی، پارگی ترکشنال یا رگماتوژن شبکیه (Tractional or rhegmatogenous retinal detachment) و موارد سندروم چشم نابینای دردناک می‌باشد.^{۱۰-۱۲} البته نکته مهم آن است که در اوایل قرن بیستم، ۱۰۰ درصد چشم‌های مبتلا تخلیه می‌شدند در حالی‌که نرخ تخلیه چشم رفته به رفته کاهش یافته و به ۷۵٪ در دهه ۸۰ قرن بیستم میلادی رسید.^{۱۱} در حال حاضر نرخ Enucleation با توجه به مرحله بیماری متفاوت است. در حالی‌که رتینوبلاستوم در مراحل A-C طبق طبقه‌بندی بین‌المللی انجمن رتینوبلاستوم به‌ندرت به Enucleation نیاز دارد، نرخ Enucleation در مرحله D-E در صورت هم‌زمانی درمان با شیمی‌درمانی سیستمیک ۷۴٪-۲۹ و در صورت هم‌زمانی با شیمی‌درمانی داخل شریان افتالمیک ۶۱٪-۰ خواهد بود.^{۱۶} از این‌رو کلید مهم جهت کاهش احتمال تخلیه چشم تشخیص بیماری در مراحل ابتدایی و شروع سریع‌تر درمان است.

پرتودرمانی: اولین تلاش‌ها برای درمان رتینوبلاستوم علیرغم حفظ چشم از طریق انجام پرتودرمانی (Radiotherapy) در اوایل قرن بیستم انجام شد. در ابتدا روش پرتودرمانی خارجی یا External beam radiotherapy مطرح گردید که در آن زمان پیشرفت شگرفی در درمان رتینوبلاستوم علیرغم حفظ چشم بود، اما عوارض فراوانی ثانویه به این روش درمانی در بیماران تحت درمان رخ می‌داد. از جمله عوارض می‌توان به کاهش ترشح اشک، سندرم چشم خشک، کراتوپاتی فیلامنتوری (Filamentary keratopathy) و آب مروارید اشاره کرد.^{۱۷} و^{۱۸} همچنین رتینوپاتی ناشی از پرتودرمانی، نوروپاتی عصب بینایی، عوارض مغزی، اختلال عملکرد غده هیپوفیز و بروز عوارض متابولیک و قلبی عروقی ثانویه و تاخیر رشد استخوان‌های اریبیت که باعث بدشکلی صورت می‌شود، از دیگر عوارض رادیوتراپی است.^{۱۹-۲۱} مهمترین عارضه پس از رادیوتراپی، عود تومور

مطالعات از یک در هر ۱۴۰۰۰ تا یک در هر ۲۰۰۰۰ تولد زنده نیز گزارش شده است.^۴ در حال حاضر در کشورهای توسعه‌یافته شانس بقای پنج ساله بیماران ۹۵٪ است، در عین حال بینایی بیماران نیز به فراخور ناحیه درگیر در شبکه متفاوت خواهد بود.^۵ اما در کشورهای کمتر توسعه‌یافته شانس بقای پنج ساله، بین ۴۰٪ در کشورهای با درآمد کم تا ۷۹٪ در کشورهای با درآمد متوسط متغیر است.^۶ برتری جنسیتی خاصی در بروز این بیماری وجود نداشته و دو جنس به یک میزان درگیر می‌شوند. ۹۰٪ بیماران پیش از سن سه سالگی به بیماری مبتلا می‌شوند.^۷ توزیع جغرافیایی خاصی در ابتلا به بیماری نیز گزارش شده است به صورتی که بالاترین میزان شیوع در آسیا (۵۳٪) و آفریقا (۲۹٪) است.^۸ درمان‌های موجود برای این بیماران در گذر زمان تغییرات بسیاری کرده است. در ابتدا تنها Enucleation به‌عنوان درمان این بیماری شناخته می‌شد. با این حال پیشرفت دانش پزشکی و سیر تکاملی درمان‌ها باعث افزایش شانس حفظ کره چشم و درمان‌های کمتر تهاجمی و هدفمندتر شد.^۹

روند تکامل درمان

درمان‌های ابتدایی: در ابتدا منشا رتینوبلاستوم برای دانشمندان ناشناخته بود، لذا فرضیه‌های متعددی جهت شناسایی منشا این تومور مطرح می‌شد. فرضیه ابتدایی منشا تومور را به اندام‌ها، بافت سینه (Breast) و قارچی ناشناخته درون گلوب نسبت می‌داد که طیفی از بیماری‌های این دسته با نام Fungus haematodes طبقه‌بندی می‌شد.^{۱۰} نخستین بار James Wardrop جراح متبحر اسکاتلندی در اوایل قرن ۱۹ با جدا کردن صیحیح تومور رتینوبلاستوم از شبکه متوجه شد که منشا این تومور از لایه‌های شبکه بوده و می‌تواند از طریق عصب بینایی، به سیستم اعصاب مرکزی گسترش یابد، لذا این تومورها را در دسته Soft tumors طبقه‌بندی کرد و یافته‌های خویش را در کتابی با عنوان "Observations on Fungus Haematodes or Soft Cancer" منتشر کرد.^{۱۱} با توجه به مشاهدات موجود، دکتر Wardrop نخستین اقدام درمانی موثر در بیماران رتینوبلاستوم را معرفی کرد و از enucleation به‌عنوان روشی جهت جلوگیری از گسترش تومور به سایر نقاط و افزایش بقای بیماران استفاده کرد. البته با توجه به عدم وجود امکانات موثر برای بیهوشی عمومی، عملا اعمال جراحی موفقیت‌آمیز نبود و امکان انجام اعمال جراحی وجود نداشت، لذا اقدامات درمانی محدود به مواردی همچون زالو درمانی، جیوه،

استفاده از این روش نقش بسیار شگرفی در کاهش نرخ Enucleation داشت به صورتی که در یک مطالعه کوهورت ۲۰ ساله نشان داده شد که با استفاده از شیمی درمانی عمومی با یا بدون رادیوتراپی شانس حفظ چشم در مرحله A بیماری ۹۶٪، در مرحله C و B بیماری ۹۱٪، در مرحله D بیماری ۷۱٪ و در مرحله E بیماری ۳۲٪ خواهد بود.^{۳۰}

درمان‌های موضعی: همزمان با معرفی شیمی درمانی سیستمیک، درمان‌های موضعی نظیر سرمادرمانی (کرایوتراپی) و گرمادرمانی (لیزر درمانی) از طریق مردمک (Trans pupillary thermotherapy (TTT) نیز به عنوان درمان‌های کمکی مطرح شد.^{۳۱} البته نکته مهم در استفاده از این روش‌ها آن است که متاسفانه با ایجاد اسکار در شبکیه و کورویید بیماران همراه هستند، از این رو می‌توانند باعث کاهش حدت یا میدان بینایی شوند، مخصوصاً در مواردی که اسکار ناشی از آنها در ناحیه ماکولا باشد، از این رو در صورت درگیری فوآ ترجیح آن است که از این روش‌ها کمتر استفاده شود. روشی که به نام Chemo-Cryo مطرح است و در حال حاضر نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد، استفاده همزمان از شیمی درمانی و کرایوتراپی ناحیه اورا سراتا در یک جلسه است که باعث نفوذ بهتر داروی شیمی درمانی به بافت توموری مورد نظر خواهد شد.^{۳۲} البته در برخی موارد در صورت استفاده فراوان از کرایوتراپی جدا شدن شبکیه گزارش شده است.^{۳۳}

شیمی درمانی داخل شریانی: ایده‌های اولیه شیمی درمانی هدفمند توسط Kaneko مطرح شد.^{۳۴} از آن زمان تاکنون و با پیشرفت روش‌های درمانی، شیمی درمانی داخل شریانی به عنوان درمان اصلی مخصوصاً در موارد یک طرفه بیماری مطرح می‌باشد. روش فعلی بسیار روش اختصاصی و منحصر به فرد است، به صورتی که جراح اعصاب یا متخصص رادیولوژی مداخله‌ای توسط آنژیوگرافی و با کمک یک میکروکاتتر به صورت اختصاصی داروی شیمی درمانی را در شریان افتالمیک بیمار تزریق می‌کند. از این رو باتوجه به گران بودن و فوق تخصصی بودن روش انجام این مداخله، امکان انجام آن در کشورهای در حال توسعه میسر نمی‌باشد.^{۳۵} مزیت اصلی این روش رساندن دوز بالاتری از دارو به تومور در مقایسه با شیمی درمانی سیستمیک است (۱۰ برابر بیشتر).^{۳۶} به طور معمول در این روش از یک تا سه نوع دارو به صورت ماهی یک‌بار و در یک دوره سه ماهه استفاده می‌شود، البته در موارد مقاوم و عودکننده ممکن است نیاز به دوره‌های بیشتر درمان وجود داشته باشد.^{۳۸} باتوجه به موفقیت

و بروز تومورهای ثانویه به رادیوتراپی مخصوصاً در بیماران با جهش در رده سلول‌های Germline است که گاهی مرگومیر ناشی از تومورهای ثانویه از مرگومیر خود رتینوبلاستوم بیشتر بوده و نرخ بروز این تومورها تا سن ۵۰ سالگی به ۵۳٪ می‌رسد.^{۳۷،۳۸} از جمله شایعترین تومورهای ثانویه می‌توان به استئوسارکوم، سارکوم بافت نرم، ملانوم و انواع تومورهای اپیتلیال اشاره کرد. با توجه به بروز عوارض فراوان پس از پرتودرمانی خارجی، در سال ۱۹۲۹ دانشمندان در جهت تلاش برای کمتر کردن عوارض رادیوتراپی، روش نوینی از رادیوتراپی را برای درمان رتینوبلاستوم معرفی کردند. این روش که Plaque radiotherapy یا براکی تراپی نامیده شد جهت درمان عودهای مکرر تومور و کاهش فیلد رادیوتراپی استفاده می‌شد.^{۳۹} استفاده از این روش تاکنون هم ادامه داشته و در همراهی با شیمی درمانی داخل شریان افتالمیک در کنترل تومورهای رتینوبلاستوم حتی در موارد گسترش داخل و پتره لوکالیزه با موفقیت ۸۰ درصدی همراه است.^{۴۰} علیرغم کنترل مناسب تومور با این روش، همچنان عوارض رادیوتراپی رخ خواهد داد که می‌توان به آب مروارید (۴۳٪-۲۰)، ماکولوپاتی ناشی از پرتودرمانی (۲۵٪)، پاپیلوپاتی ناشی از پرتودرمانی (۲۶٪) و خونریزی زجاجیه (۵۴٪) اشاره کرد.^{۴۱-۴۲}

شیمی درمانی سیستمیک: در ماه‌های ابتدایی سال ۱۹۹۰ برای نخستین بار شیمی درمانی عمومی برای درمان رتینوبلاستوم مطرح شد. این تلاش گامی در جهت کاهش نرخ تخلیه چشم و نیز عوارض جدی رادیوتراپی بود. شیمی درمانی معمولاً با استفاده دو تا چهار دارو و در یک دوره شش تا ۹ جلسه‌ای مطرح شد.^{۴۳} رژیم درمان معمولاً شامل وین کریستین، اتوپوزاید و کربوپلاتین (Vincristine, etoposide and carboplatin) بود. گاهی به جای وین کریستین و جلوگیری از عوارض نوروپاتی آن، از سیکلوفسفامید استفاده می‌شد که البته عوارض سرکوب مغز استخوان و التهاب مثنه خونریزی‌دهنده سیکلوفسفامید کاربرد آن را نیز محدود کرده است.^{۴۴} نکته محدودکننده در استفاده از این روش، عوارض جدی سیستمیک شیمی درمانی بود که توجه پزشکان را به استفاده از درمان‌های اختصاصی تر معطوف کرد. در حال حاضر نیز این درمان در مواردی همچون درگیری دوطرفه، وجود جهش‌های Germline و درگیری عصب بینایی و کورویید استفاده می‌شود و گزینه مناسبی برای کاهش احتمال بروز تومورهای ثانویه و متاستازهای دوردست است.^{۴۵}

همراهی با سایر درمان‌ها موثر خواهد بود و تاثیر کمی بر تومور اولیه خواهد داشت. جهت هدایت بهتر تزریق داخل چشمی بهتر است هنگام تزریق از کمک سونوگرافی بهره برد.

Munier و همکاران روشی جهت رساندن مواد شیمی‌درمانی به داخل فضای اتاقک قدامی چشم معرفی کردند تا غلظت مناسبی از دارو به این ناحیه وارد شود.^{۳۸} سابق بر معرفی این روش، درگیری اتاقک قدامی اندیکاسیونی بر تخلیه زود هنگام چشم یا کارگذاری پلاک‌های رادیوتراپی داخل فضای اتاقک قدامی بود. البته عوارضی در این روش مشاهده شده است که می‌توان به تغییر رنگ عنبیه و ایجاد کاتاراکت اشاره کرد. روش دیگری به نام شیمی‌درمانی داخل زجاجیه‌ای دقیق (Precision intravitreal chemotherapy) در سال ۲۰۱۸ برای درمان انتشارهای داخل و پتره‌ای منطقه‌ای و لوکالیزه مطرح شد. این روش در واقع تغییر یافته‌ای از روش تزریق داخل و پتره‌ای گسترده است که جهت تزریق ماده شیمی‌درمانی در منطقه ای نزدیک به تومور در زجاجه به کار می‌رود.^{۳۹} پس از تزریق دارو در این روش، چشم نباید ماساژ داده شود و همچنین موقعیت سر پس از جراحی با توجه به موقعیت تومور به گونه‌ای تنظیم می شود که ماکولا کمترین مواجهه را با داروهای شیمی‌درمانی داشته باشد.

نتیجه‌گیری: از مجموع مطالب اشاره شده می‌توان نتیجه گرفت که سیر درمانی رتینوبلاستوم از ابتدا تاکنون به سمت هدفمندتر و لوکالیزه‌تر شدن درمان پیشرفته است. پیشرفت‌های صورت گرفته از حدود ۳۰ سال پیش در درمان این بیماران باعث کاهش نرخ بروز تخلیه چشم، کنترل بهتر بیماری، کاهش مرگ‌ومیر، رضایتمندی بیشتر بیماران از میزان بینایی و در نهایت حمایت بیشتر روحی و روانی از بیماران و والدین آنها خواهد شد.

چشم‌گیر این روش درمانی در حفظ چشم، این روش در طول دهه گذشته کاربرد فراوانی در سرتاسر دنیا پیدا کرده است، از این رو به‌عنوان درمان اولیه در موارد عدم وجود جهش germline، درگیری یک‌طرفه و مرحله B، C، D و E بیماری استفاده می‌شود. در بیماران با خطر بالای Enucleation که در گروه اشاره شده قرار نمی‌گیرند نیز به‌عنوان درمان خط دوم مطرح خواهد بود.^{۳۵} با توجه به عدم تاثیر مناسب این روش بر روی متاستازهای رتینوبلاستوم، موارد با خطر بالای متاستاز باید ابتدا دوره شیمی‌درمانی سیستمیک را پشت سر گذاشته تا ریسک متاستاز به حداقل رسیده و پس از کاهش خطر متاستاز جهت حفظ چشم از این روش استفاده شود.^{۳۶}

شیمی‌درمانی داخل چشمی: علیرغم پیشرفت شگرف در میزان بقا، حفظ کره چشم و کنترل تومور با کمک شیمی‌درمانی داخل شریانی و سیستمیک در بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم، بسیاری از بیماران در مرحله D و E بیماری که دارای انتشار داخل و پتره رتینوبلاستوم هستند (Vitreous seeds)، جهت تکمیل درمان به Enucleation نیاز خواهند داشت.^{۳۷،۳۸}

در مطالعه‌ای که توسط Kaneko and Suzuki طراحی شد، اولین تلاش‌ها جهت رفع این مانع در حفظ چشم انجام شد.^{۳۸} این دو محقق دریافتند که تجویز داخل چشمی داروهای شیمی‌درمانی به همراه شیمی‌درمانی داخل شریانی می‌تواند بسیاری از چشم‌هایی که به علت مقاومت به شیمی‌درمانی، عود مکرر و انتشار داخل و پتره تخلیه می‌شدند را حفظ کند. اندیکاسیون فعلی درمان با این روش نیز موارد مقاوم و مکرر انتشار داخل و پتره تومور علیرغم سایر درمان‌ها می‌باشد. شایان توجه است که این روش درمانی به‌عنوان قدم اول درمان به کار نمی‌رود و صرفاً به‌عنوان تلاشی برای حفظ چشم در

References

- Dunphy EB. The Story of Retinoblastoma: The XX Edward Jackson Memorial Lecture. *American journal of ophthalmology* 1964;58(4):539-52.
- Mattosinho CC, Moura AT, Oigman G, Ferman SE, Grigorovski N. Time to diagnosis of retinoblastoma in Latin America: A systematic review. *Pediatric Hematology and Oncology* 2019;36(2):55-72.
- Alkatan HM, Al Marek F, Elkhamary S. Demographics of pediatric orbital lesions: a tertiary eye center experience in Saudi Arabia. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2019 (1):3.
- Darwich R, Ghazawi FM, Rahme E, Alghazawi N, Burnier JV, Sasseville D, Burnier MN, Litvinov IV. Retinoblastoma incidence trends in Canada: a national comprehensive population-based study. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2019;56(2):124-30.
- Ishaq H, Patel BC. Retinoblastoma. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2023. PMID: 31424860.
- Naseripour M. "Retinoblastoma survival disparity": the expanding horizon in developing countries. *Saudi Journal of Ophthalmology* 2012;26(2):157-61.
- Liu Z, Yang Q, Cai N, Jin L, Zhang T, Chen X. Enigmatic differences by sex in cancer incidence: evidence from childhood cancers. *American journal of epidemiology* 2019;188(6):1130-5.
- Munier FL, Beck-Popovic M, Chantada GL, Cobrinik D, Kivelä TT, Lohmann D, Maeder P, Moll AC, Carcaboso AM, Moulin A,

- Schaiquevich P. Conservative management of retinoblastoma: Challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity". *Progress in retinal and eye research* 2019;73:100764.
9. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Shields CL. Modern treatment of retinoblastoma: A 2020 review. *Indian journal of ophthalmology* 2020;68(11):2356.
 10. Albert DM. Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology* 1987;94(6):654-62.
 11. Wardrop J. Observations on Fungus Hæmatodes Or Soft Cancer: In Several of the Most Important Organs of the Human Body: Containing Also a Comparative View of the Structure of Fungus Hæmatodes and Cancer. *With Cases and Dissections* G. Ramsay 1809.
 12. Shields JA, Shields CL, Sivalingam V. Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma. *American journal of ophthalmology* 1989;108(2):185-8.
 13. Say EA, Iyer PG, Hasanreisoglu M, Lally SE, Jabbour P, Shields JA, Shields CL. Secondary and tertiary intra-arterial chemotherapy for massive persistent or recurrent subretinal retinoblastoma seeds following previous chemotherapy exposure: long-term tumor control and globe salvage in 30 eyes. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus* 2016;20(4):337-42.
 14. Shields CL, Alset AE, Say EA, Caywood E, Jabbour P, Shields JA. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: outcomes before and during the intravitreal chemotherapy era. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* 2016;53(5):275-84.
 15. 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. *Pediatric blood & cancer* 2007;49(3):256-60.
 16. Stathopoulos C, Lumbroso-Le Rouic L, Moll AC, Parulekar M, Maeder P, Doz F, Jenkinson H, Beck Popovic M, Chantada G, Munier FL. Current indications of secondary enucleation in retinoblastoma management: a position paper on behalf of the European Retinoblastoma Group (EURbG). *Cancers* 2021;13(14):3392.
 17. Pradhan DG, Sandridge AL, Mullaney P, Abboud E, Karcioğlu ZA, Kandil A, Mustafa MM, Gray AJ. Radiation therapy for retinoblastoma: a retrospective review of 120 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 1997;39(1):3-13.
 18. Imhof SM, Hofman P, Tan KE. Quantification of lacrimal function after D-shaped field irradiation for retinoblastoma. *British journal of ophthalmology* 1993;77(8):482-4.
 19. Deravi N, Dehghani Firouzabadi F, Moosaie F, Asadigandomani H, Arab Bafrani M, Yoosefi N, Poopak A, Dehghani Firouzabadi M, Poudineh M, Rabizadeh S, Kamel I. Non-alcoholic fatty liver disease and incidence of microvascular complications of diabetes in patients with type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Frontiers in Endocrinology* 2023;14:1147458.
 20. Ayoubi S, Asadigandomani H, Bafrani MA, Shirkoobi A, Nasiri M, Sahraian MA, Eskandarieh S. The National Multiple Sclerosis Registry System of Iran (NMSRI): aspects and methodological dimensions. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2023;72:104610.
 21. Khormali M, Heidari S, Ahmadi S, Arab Bafrani M, Baigi V, Sharif-Alhoseini M. N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in improving cognitive deficits following traumatic brain injury: a systematic review. *Brain Injury* 2022;36(9):1071-88.
 22. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology* 1998;105(4):573-80.
 23. Wong FL, Boice JD, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, Goldman MB, Seddon JM, Tarbell N, Fraumeni JF, Li FP. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. *Jama* 1997;278(15):1262-7.
 24. Moore RF, Stallard HB, Milner JG. Retinal gliomata treated by radon seeds. *The British journal of ophthalmology* 1931;15(12):673.
 25. Shields CL, Shields JA, Minelli S, De Potter P, Hernandez C, Cater J, Brady L. Regression of retinoblastoma after plaque radiotherapy. *American journal of ophthalmology* 1993;115(2):181-7.
 26. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001;108(11):2116-21.
 27. Francis JH, Barker CA, Wolden SL, McCormick B, Segal K, Cohen G, Gobin YP, Marr BP, Brodie SE, Dunkel IJ, Abramson DH. Salvage/adjunct brachytherapy after ophthalmic artery chemosurgery for intraocular retinoblastoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 2013;87(3):517-23.
 28. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, Jabbour PM, Caywood EH, Schwendeman R, Shields JA. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Current opinion in ophthalmology* 2014;25(5):374-85.
 29. Shahsavari M, Mashayekhi A. Pharmacotherapy for retinoblastoma. *Journal of Ophthalmic & Vision Research* 2009;4(3):169.
 30. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, Kingston J, Chantada G, Dunkel IJ, Antoneli CB, Greenwald M, Haik BG, Leal CA, Medina-Sanson A. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor?. *Ophthalmology* 2007;114(7):1378-83.
 31. Paez-Escamilla M, Bagheri N, Teira LE, Corrales-Medina FF, Harbour JW. Intracameral topotecan hydrochloride for anterior chamber seeding of retinoblastoma. *JAMA ophthalmology* 2017;135(12):1453-4.
 32. 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. *Archives of Ophthalmology* 1996;114(11):1321-8.
 33. Kaneko A. Chemo-thermotherapy was successful in two cases of recurrence of intraocular retinoblastoma after irradiation. Rinsho Ganka (Jpn J Clin Ophthalmol). 1990;44:289-92.
 34. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Ramasubramanian A, Lally SE, Griffin GC, Rosenwasser R, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Archives of Ophthalmology* 2011;129(11):1399-406.
 35. Abramson DH, Marr BP, Francis JH, Dunkel IJ, Fabius AW, Brodie SE, Mondesire-Crump I, Gobin YP. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (tandem therapy). *PLoS One* 2016;11(6):e0156806.
 36. Yanik Ö, Gündüz K, Yavuz K, Taçyıldız N, Ünal E. Chemotherapy in retinoblastoma: current approaches. *Turkish journal of ophthalmology* 2015;45(6):259.
 37. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Lucio-Alvarez JA, Jabbour P, Shields CL. OPHTHALMIC VASCULAR EVENTS AFTER INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR RETINOBLASTOMA: Real-World Comparison Between Primary and Secondary Treatments. *Retina* 2019;39(12):2264-72.
 38. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Japanese journal of clinical oncology* 2003 Dec 1;33(12):601-7.
 39. Yu MD, Dalvin LA, Welch RJ, Shields CL. Precision intravitreal chemotherapy for localized vitreous seeding of retinoblastoma. *Ocular Oncology and Pathology* 2019;5(4):284-9.

Retinoblastoma treatment over time: a review article

Hassan Asadigandomani M.D.
Seyed Mohsen Rafizadeh M.D.
Elias Khalili Pour M.D.
Babak Masoomian M.D.*

Eye Research Center, Farabi Eye
Hospital, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Eye Research
Center, Farabi Eye Hospital, Tehran
University of Medical Sciences, South
Karegar St., Qazvin Sq., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-55421080
E-mail: dr.masoomian@yahoo.com


Abstract

Received: 31 may 2023 Revised: 07 Jun. 2023 Accepted: 13 Jun. 2023 Available online: 22 Jun. 2023

Retinoblastoma is the most common primary malignant ocular malignancy in children. The management and treatment of retinoblastoma is a very complex process and requires attention to different aspects, such as the stage of the disease based on the International classification of retinoblastoma (ICRB) or International intraocular retinoblastoma classification (IIRC), the genetic status of the tumor and mutations, psycho-social factors of the family and society, cultural beliefs, and available economic resources. From the identification of this malignancy until the beginning of the 20th century (before the introduction of radiation therapy as one of the treatment options), enucleation was the only treatment option for this disease. In addition to not controlling metastatic and extensive features of the disease and increasing the chance of death in these cases, enucleation causes many adverse psychological and aesthetic complications in patients, and especially children, who are the main population affected by this disease. Tremendous progress has been made since the 20th century to identify and invent new methods to preserve the eyes and less invasive treatments (globe salvage treatments), and the set of efforts led to the inventing of new treatment methods such as radiation therapy, systemic chemotherapy, local treatments such as cryotherapy and thermotherapy, intra-arterial chemotherapy and intraocular chemotherapy. In summary, the set of treatments from the beginning until now has gone towards increasing survival, reducing the rate of enucleation and providing more targeted and less invasive treatments. Despite these advances, early diagnosis is the most important prerequisite for better outcomes. However, early detection is influenced by socioeconomic factors and is a major challenge, especially in low- and middle-income countries. In fact, the provision of advanced medical care in high-income areas has provided excellent survival, globe, and vision-saving rates. Unfortunately, these results do not hold true for medical systems in low- and middle-income areas, leading to poor patient outcomes. In this article, we briefly introduce various retinoblastoma treatment methods from the beginning of detection until now, and we assess the evolution of the treatment of this disease from the beginning until now, which has reduced the need for enucleation as a treatment for this disease.

Keywords: chemotherapy, enucleation, radiotherapy, retinoblastoma.

Copyright © 2023 Asadigandomani et al. Published by Tehran University of Medical Sciences.

 This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.