

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

132490

GÖZ İÇİ RETİNOBLASTOMDA TRANSPUPİLLER TERMOTERAPİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

132490

UZMANLIK TEZİ

Dr. Feride ERDOĞAN

Ankara-2003

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
AMAÇ.....	25
GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	39
ÖZET.....	40
KAYNAKLAR.....	42

GİRİŞ

Retinoblastom çocukluk çağının en sık görülen göz içi malign tümörüdür. Yaklaşık 14000-20000 canlı doğumda bir görüldüğü bildirilmektedir(1,2). Bazı kaynaklara göre ise, sıklığı 1/17000-24000 arasında değişmektedir(3). Bir ya da iki gözde tek ya da bir çok odaktan gelişebilir. Sporadik ya da ailesel olarak geçebilir. Uygun şekilde tedavi edilmediği takdirde ölümle sonuçlanan retinoblastomda yaşama oranı, son yıllarda gelişen yeni tedavi yöntemleriyle % 90'ın üzerine çıkmıştır(1,3).

Retinoblastom tedavisinde amaçlar, öncelikle hastanın hayatta kalmasını sağlamak, daha sonra gözün yerinde kalmasına çalışmak ve eğer mümkünse görme keskinliğini korumaktır. Tümörün 18-20 mm' den büyük olduğu olgularda klasik tedavi yöntemleri, enükleasyon ve dışsal ışın tedavisini içermektedir. Taban çapı 16 mm' den daha küçük tümörlerin tedavisinde ise, lazer ışık koagülasyonu, plak radyoterapi, krioterapi ve transpupiller termoterapi uygulanmaktadır(1,2,7,8,23).

Kemoterapi geçmiş yıllarda retinoblastom tedavisinde kısıtlı bir alanda, özellikle optik sinir yayılımı, koroid, orbita tutulumu ya da uzak metastazın saptandığı olgularda kullanılmaktaydı (1,2,23). Ancak retinoblastomun kemoterapiye duyarlı bir tümör olması ve kemoterapinin diğer tedavi yöntemlerinin etkisini arttırması nedeniyle son yıllarda daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde göz içi retinoblastomda kemoterapi uygulanarak tümör hacminde küçülme sağlanmaktadır ve bu tedavi yöntemi *kemoredüksiyon tedavisi* olarak bilinmektedir. Tümör hacminde küçülme sağlandıktan sonra yerel tedavi yöntemlerinden biriyle tümör kontrol altına alınmaktadır. Bu tedavi yöntemi aynı zamanda enükleasyondan ve yan etkileri oldukça fazla olan dışsal ışın tedavisinden kaçınmayı sağlamaktadır(9-13,23,32-39). Son yıllarda, kemoredüksiyon ve transpupiller termoterapi(TTT) göz içi retinoblastom tedavisinde yaygın olarak uygulanmaktadır(1,2).

Hiperterminin tümörlerin tedavisinde yararlı olabileceği uzun bir süredir bilinmektedir. Son zamanlarda ultrason, mikrodalga ya da ferromagnetik enerji şeklinde göz oluşumlarına hipertermik tedavi verilmesini sağlayacak teknikler geliştirilmiştir. TTT, arka segmente hipertermik enerjinin doğrudan uygulanmasını sağlamaktadır(28,29).

810 nm. diod laser kullanılarak doku sıcaklığı 42-60°C arasında tutulmaktadır. Bu sıcaklık düzeyinde tümör içinde DNA yıkımı, mitokondri kaybı ve sitolitik etkiler ortaya çıkmaktadır.

Retinoblastomda, TTT ile hücre bütünlüğünün bozulması, kemoterapötik ilaç etkinliğinin artırılması ve DNA onarımının engellenmesi amaçlanır. Taban çapı 3 mm ve kalınlığı 3 mm'den küçük retinoblastomlarda ve bazı olgularda sınırlı vitreus tohumlarına uygulanması önerilmektedir. Ancak kemoredüksiyonla birlikte uygulandığında daha büyük tümörlerde de ek tedavi olarak kullanılabilir(23,28,34).



GENEL BİLGİLER

Retinoblastom, gelişmekte olan duyu retinadaki tam gelişmemiş retinoblastlardan köken almaktadır. Çocukluk çağının en yaygın birincil göz içi tümörüdür. Yeni olguların hemen tümü 6 yaşın altında izlenmektedir. Tek ya da her iki gözde lökokori izlenebilir. Beyaz retinal tümör, genişlemiş, kıvrımlı retina kan damarlarıyla beslenir. Optik sinir ve koroide yayılım eğilimi olan retinoblastomda, sklera dışı yayılım, beyin tutulumu ve kan yoluyla sistemik yayılım da görülebilir. Tedavi edilmeyen olgular tipik olarak belirtilerin başlangıcından sonraki 2-4 yıl içinde kaybedilmektedir. Erken tanı ve tedavide gelişen yenilikler ile yaşam oranı % 95'lere çıkarken, görme keskinliği de korunabilmektedir(1-4,9).

Retinoblastom, ilk kez 1597'de Petras Pawius tarafından tanımlanmış, 1809'da James Wardrup tarafından enükleasyonun tedavideki önemi vurgulanmıştır. 1850'den sonra von Hemholtz'un indirekt oftalmoskopiye geliştirmesi ve kloroform anestezi yönteminin yaygınlaşması ile tümörün tanısında önemli ilerlemeler olmuştur. Flexner ve Wintersteiner, histopatolojik incelemelerde rozet yapılarını göstermişlerdir. 1926'da retinoblastom terimi, Amerikan Göz Cemiyeti tarafından benimsenmiştir(7).

Epidemiyoloji ve Patogenez: Retinoblastomun sıklığı ülkeden ülkeye hafifçe değişebilmekle birlikte 1/14000-20000 arasında bildirilmektedir. Yıllık insidansı yaşamın ilk birkaç ayında en yüksektir. Daha sonra yıllık sıklığı düzenli olarak azalır ve 6 yaştan sonra oldukça düşüktür. Çocukların bir çoğundaki erken başlangıca rağmen, retinoblastom doğumsal ya da ailesel olgular dışında, nadiren yaşamın ilk 3 ayında tanı almaktadır. Ortalama tanı yaşı tek taraflı olgularda yaklaşık 24-25 ay iken, iki taraflı olgularda yaklaşık 12-15 aydır. Retinoblastom erkek ve kadın cinsiyeti eşit sıklıkta etkilemekte ve ırksal bir tercih göstermemektedir(1-5).

Retinoblastomlu olguların yaklaşık % 60-70'i tek taraflıyken, % 30-40'ı iki taraflıdır. Tek taraflı olgularda genellikle tek bir tümör mevcutken, iki taraflı olgularda her iki gözde çok odaklı tümörlerin varlığı kuraldır. Retinoblastom kalıtsal ya da kalıtsal olmayan bir tümör olarak meydana gelebilir ancak genellikle sporadik bir durumdur(genellikle daha önceden etkilenmiş aile bireyleri yoktur). Sporadik retinoblastomda tümörler tipik olarak tek taraflı ve tekildir, aile öyküsü yoktur ve kromozomal bir bozukluk saptanmaz. Bunun tersine, anne ya da babadan birinde retinoblastom öyküsü olan hastaların küçük bir kısmında retinoblastom gelişmektedir. Ailesel olgularda her zaman

olmamakla birlikte genellikle her iki gözde çoklu tümör izlenmektedir. Böyle ailelerde hastalığın geçişinin otozomal baskın genetik kurallara uyduğu görülmektedir. Retinoblastomlu olguların yaklaşık % 40'ında germlinal mutasyon ve aile öyküsü mevcuttur. Kalıtsal mutasyonu olan çocukların bir çoğunda her iki gözde çok odaklı retinoblastom gelişmektedir. Sporadik tek taraflı retinoblastomların % 15'i herediter olabilmektedir(5).

Retinoblastom, 13. kromozomun uzun kolunun küçük bir kesiminde(q 14 bölgesi) yerleşik, Rb geninin her iki alelinin kaybı ya da eylemsizliği sonucu gelişmektedir. Bu iki normal alelin kaybı ya da eylemsizliğinin zamanı, hastalığın germlinal ya da somatik olmasını belirlemektedir. Germlinal retinoblastom, en azından bir normal alelin embriyogenezin ilk mitotik bölünmesi öncesinde kaybolması ya da eylemsizliği sonucunda gelişmektedir. Bu durum sperm ya da yumurtada, etkilenmiş ya da taşıyıcı anne-babadan gelen kusurlu DNA bulunduğu ya da fertilizasyon öncesi spontan mutasyon ile bir kusur geliştiğinde ortaya çıkmaktadır. Somatik retinoblastomda her iki alel mevcut ve fertilize yumurta aşamasının sonrasına dek aktiftir, fakat bir veya daha fazla spontan mutasyon en azından bir tam gelişmemiş retina hücresinde(retinoblastta) her iki alelin kaybolma ya da eylemsizliğine yol açmaktadır(5).

Retinoblastom daha önce glial kökenli bir tümör olarak kabul edildiyse de, artık bu tümörün retinanın nükleer tabakasından köken alan nöroblastik bir tümör olduğu bilinmektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar tümör hücrelerinin nöron spesifik enolaz, rod spesifik S antijen ve rodopsin açısından pozitif boyandığını göstermiştir. Tümör hücreleri de, normal fotoreseptörlerin bir ürünü olarak *interfotoreseptör retinoid-bağlayıcı protein* olarak bilinen bir hücre dışı madde salgılamaktadır(6).

Klinik bulgular: Retinoblastomun en yaygın ortaya çıkış bulgusu, pupilde beyaz parlamadır (*lökokori*). Bu belirti tipik olarak ebeveynler tarafından “*domuk bakış*” ya da “*kedi gözü görünümü*” olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun nedeni, beyaz göz içi tümöründen gelen ışığın pupil alanında yansmasıdır. Bu yansıma tümörün göz içi yayılımı ve lateralitesine bağlı olarak bir ya da iki gözde izlenebilmektedir. Retinoblastomun ikinci en yaygın ortaya çıkış şekli, iç ya da dış şaşılıktır. Retinoblastom ve şaşılık arasındaki ilişki nedeniyle şaşılığı olan her çocukta, retinoblastomu dışlamak üzere genel anestezi altında tam oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Retinoblastomda daha az sıklıkta karşılaşılan bulgular, kırmızı göz, gözde aşırı sulanma, artmış göz içi basıncı sonucu buftalmus ve korneal bulanıklık, genellikle irisin neovaskülarizasyonu sonucu tutulan gözde iriste renk değişikliği,

tümörden göz içi kanamaya bağlı etkilenen gözde kırmızı fundus yansımasının kaybı, iris ya da aköz hümrde beyaz tümör hücrelerinin kümeleşmesi ve spontan hifemadır.

Küçük çocuklarda biyomikroskopik muayene çok zor da olsa, hastanın ilk değerlendirmesinde bu muayenenin yapılabilmesi önem taşımaktadır. Böylece iris neovaskülarizasyonu ya da tümör hücrelerinin varlığı açısından ön kamara ve irisin değerlendirilebilmesi mümkün olmaktadır. Ayrıca lensin saydamlığı ve vitreus da değerlendirilebilir. Retinoblastomlu çocukların büyük kısmında, göz küresinin tümünü dolduran ileri evre göz içi tümörlerinde bile, lens tümüyle saydamdır. Biyomikroskopik muayene ile, vitreus içindeki saçılmış hücre ya da tümör hücre kümeleri (tohumlanma)de saptanabilmektedir.

İndirekt oftalmoskopiyle, göz içi tümörü ve retina dekolmanının yaygınlığı ve vitreus içi ya da retina altı kanamanın varlığı ve yaygınlığı gibi ilişkili retina bulguları daha ayrıntılı değerlendirilebilmektedir. Daha erken evre retinoblastomlu gözlerde, sıklıkla belirgin genişlemiş ve kıvrımlı kan damarlarıyla birlikte iyi sınırlı tümör odağı belirlenebilmektedir. Ora serratada yerleşen küçük tümörler ve saçılmış vitreus hücreleri de, böyle bir muayenede izlenebilmektedir. Uyum sağlayabilen çocuklarda indirekt oftalmoskopi, poliklinik koşullarında yapılabilir. Bununla birlikte, küçük çocuklar ve uyumsuz büyük çocuklarda skleral çökertme ile indirekt oftalmoskopi, daima genel anestezi altında muayeneyi gerektirmektedir.

Retina içi tümörler beyaz, yuvarlak, oval ya da kubbe şeklinde retina kitleleri olarak görünür. Göreceli olarak küçük tümörler bile, lezyon yüzeyinde belirgin olarak dallanan retina kan damarlarında çekinti oluşturabilir. Çok küçük tümörler bazen gerçekte kalınlaşma olmamasına rağmen, retinanın saydam kalınlaşması şeklinde izlenebilmektedir. Bu tür gizli tümörler, yeşil filtre kullanılarak yapılan fundus muayenesiyle daha kolay görülebilmektedir. Büyük tümörler sıklıkla kabarık hale gelen ve tüm retinayı tutan eksudatif retina dekolmanı ile birliktelik göstermektedir. Bu durum genellikle, retina pigment epiteli ve koroide doğru büyüyen tümörlerde gelişme eğilim gösterir(ekzofitik büyüme şekli). Diğer olgularda, retinadan vitreusa doğru büyüyen tümörlerin üzerinde uzanan jelatinöz vitreusta, ince saçılmış tümör hücreleri ya da hücre kümeleri birikebilmektedir (endofitik büyüme şekli). Birçok tümör hem ekzofitik, hem de endofitik büyüme şekli göstermektedir.

Bazı durumlarda retinoblastomun büyümesi kendiliğinden durabilmekte ve tümör malign karakter kazanmamaktadır. Bu tür tümörler “*retinoma*” olarak isimlendirilmektedir. Bu şekildeki bir tümörün görünümü, gerçekte ışınlı başarılı olarak tedavi edilmiş, aktif retinoblastomlara

benzemektedir. Diğer olgularda, yaygın göz içi retinoblastomu bazen spontan nekroza uğramakta ve ftizis bulbi gelişebilmektedir.

Tanı ve yardımcı testler: Ultrasonografi(USG) şüpheli retinoblastomda tanısal değerlendirmede çok yardımcıdır. Çapı 10-15 mm'den büyük tümörler birçok lezyon içi kalsifikasyon odakları içermektedir. B-scan ultrasonografide, lezyon içi kalsiyum içeren tümörler güçlü yansımalarla yol açmaları nedeniyle daha belirgin izlenebilmektedir. Ayrıca, ultrasonografik olarak kitle arkadaki sklera ve orbita yumuşak dokularını gölgeleyebilmektedir. Cihazın "gain"(gücü) azaltıldığında, tümör içindeki kalsifik partiküllerden olan yansımalar devam etmektedir. Standart A-taramalı ultrasonografide tipik olarak birden fazla, yüksek yansımali lezyon içi odaklar izlenir.

Bilgisayarlı tomografi(BT), özellikle tümörün gözü doldurduğu olgularda, lökokorinin retinoblastomdan mı, yoksa Coats' hastalığı gibi başka bir hastalıktan mı kaynaklandığını ayırmak üzere tanının doğrulanmasında yardımcıdır. Retinoblastomun tipik olarak kalsifiye olmasından dolayı, tomografik görüntülemelerde oldukça parlak olarak görünmektedir. Retinoblastomlu çocukların azınlığında, lezyon içi kalsifikasyon gelişmez. Yaygın infiltratif retinoblastom olarak bilinen bu retinoblastom tipinde, tipik olarak retinada çok merkezli tümörler ve tümör içi kalsifikasyon olmaksızın yoğun vitreus tohumlanması gelişmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme(MRG), son zamanlarda ektopik kafa içi retinoblastomun dışlanmasında beyin sellar ve parasellar bölgelerinin ve orbital optik sinirin değerlendirilmesinde en yararlı yöntem olarak kabul edilmektedir. Buna karşılık MRG, göz içi tümörün değerlendirilmesinde BT'den daha az değerlidir, çünkü MRG'de retinoblastomun tipik lezyon içi kalsifikasyonu izlenememektedir.

Flöresein anjiyografi, genellikle retinoblastom şüphesinde tanısal amaçlı olarak yapılmaz. Eğer bu teknik retina içi retinoblastomda uygulanırsa, besleyici arterde ve lezyon içi damarlarda ani dolum ve efferent ven yoluyla hızlı boşalım izlenir. Lezyon içi kapillerlerin flöresein sızıntısına eğilimi nedeniyle tümör karakteristik olarak geç evrelere dek parlak kalır.

Ayırıcı tanı

Lökokorinin ayırıcı tanısı:

- Coats' hastalığı
- Persistan hiperplastik primer vitreus

- Gözde toksokariyazis
- Skatrisyel prematür retinopatisi
- Ailevi eksudatif vitreoretinopati
- Inkontinentia pigmenti retinopatisi
- Norrie's hastalığı

Vitreus tohumlarının ayırıcı tanısı:

- Pars planitis (intermediate uveit)
- Mikrobik endoftalmi ya da retinit
- Lösemik tutulum (nadir)

Ayrı retinal tümörlerin ayırıcı tanısı:

- Retina astrositomu
- Retina kapiller hemanjiomu(genellikle kırmızı renkte görünür, fakat eğer tümör retinal fibrozis ya da retina içi eksuda birikimiyle birlikteyse beyaz da görünebilmektedir)
- Myelinli sinir lifi

Genelde Coats'hastalığı ve gözde toksokariyazis retinoblastomla en çok karıştırılan hastalıklardır.

Sistemik birliktelikler: Germinal tip retinoblastomlu çocuklar, daha sonraki yaşamlarında retinoblastom dışı kanserlerin gelişmesi açısından güçlü bir yatkınlık gösterirler. Göz içi hastalığın tanısı konduğunda, birincil retinoblastom dışı kafa içi kanseri karşılaşılan en yaygın retinoblastom dışı tümördür(genellikle histopatolojik olarak pineoblastoma ya da ektopik intrakraniyal retinoblastom). Böyle bir tümör, uyuklama, başağrısı ya da diğer nörolojik belirtilerle ortaya çıkabilir. Santral sinir sistemi görüntüleme çalışmalarında, beynin suprasellar ya da parasellar bölgelerini tutan kitlesel bir tümör izlenir. Oftalmoskopik olarak sıklıkla papilödem tespit edilir. Bu tümör tipinin sıklıkla germinal tip ve iki taraflı retinoblastomlu çocuklarda meydana gelmesinden dolayı, bu ilişki *trilateral retinoblastom* olarak bilinmektedir. Kafa içi kanserler, güçlü bir şekilde beyin omurilik sıvısı ve daha sonra tüm omuriliğe yayılma eğilimi taşır. Bu tümör, genellikle ölümcüldür. Yaşamın daha sonraki dönemlerinde, bu hastalarda en sık karşılaşılan retinoblastom dışı kanserler, çeşitli kemik ve yumuşak doku sarkomlarıdır. Retinoblastom nedeniyle uygulanan dışsal ışın tedavisi, daha sonraki dönemde tedavi alanında böyle tümörlerin oluşma olasılığını arttırmaktadır, fakat bu tümörler radyasyona maruz kalmayan çocuklarda da ikincil olarak görülebilmektedir.

Retinoblastomlu bazı çocuklarda, 13. kromozomun uzun kolundaki ana eksiklik sonucu çoklu doğumsal anomali sendromu izlenebilmektedir (*13 q delesyon sendromu*). Böyle olgularda, genellikle karyotip analiziyle delesyon saptanabilir. 13 q delesyon sendromlu tüm bebekler, retinoblastom açısından oftalmoskopik olarak muayene edilmelidir.

Başlangıç sistemik değerlendirme:Yeni retinoblastom tanısı alan çocuklarda,

- Pediyatrik öykü ve fizik muayene
- Tam kan sayımı
- Beyin BT'si ya da MRG'si (özellikle iki taraflı ya da ailesel olgularda pineoblastoma ya da kafa içi retinoblastom açısından)
- Beyin-omurilik sıvısı analizi için lomber ponksiyon
- Kemik iliği aspirasyonu ya da biyopsisi / kemik tarama (Son zamanlarda başlangıçta göz içi hastalık ileri evredeyse ya da klinik olarak göz dışı hastalık izlenen çocuklarda benimsenmiştir)
- Etkilenen çocuk ve aile üyelerinin genetik testi (Birçok merkezde son dönemlerde sadece araştırma çalışmalarının bir parçası olarak yapılmaktadır)

A.B.D ve ekonomik açıdan ileri ülkelerde, retinoblastom tanısı almış çocukların çoğunda ilk muayenede göz dışı ya da metastatik hastalığa ait klinik bulgu izlenmemektedir. Böyle çocuklarda kemik iliği aspirasyonu ya da biyopsisi, lomber ponksiyon ve kemik tarama ile olumlu bulgu elde edilme oranı oldukça düşüktür. Bu nedenle, bu yardımcı testler bugün için ileri evre göz içi hastalığı ya da başlangıçta göz dışı tümör yayılımına dair klinik bulguları olan olgular dışında önerilmemektedir.

Genetik testler iki taraflı ya da ailesel retinoblastomlu tüm çocuklarda göz önünde bulundurulmalıdır. Modern moleküler biyolojik teknikler birey ya da ailedeki kesin genetik kusurun belirlenmesinde yararlıdır.

Patoloji: Retinoblastom, histopatolojik olarak tam gelişmemiş retinadan kaynaklanan malign nöroepitelyal hücreler (retinoblastlar) ile tipiktir. Retinoblastlar, tipik olarak büyük(yaklaşık olarak lenfositlerin iki katı büyüklüğünde) bazofilik, yuvarlak, oval ya da içi şeklinde nükleuslu, çok az sitoplazmalı hücreler olarak izlenir. Hücrel nekroz ve lezyon içi kalsifikasyon özellikle büyük tümörlerde sıklıkla izlenir. Mitotik aktivite genellikle yüksektir. Tümörün vitreus içine ya da retina altı mesafeye doğru büyümesiyle kan desteği yetersizleşir ve tipik nekroz alanları oluşur. Kalsifikasyon,

nekroz alanlarındaki en yaygın bulgudur. Nekrotik hücrelerden serbestleşen DNA, tümör damarları ve iris gibi tümörden uzak dokulardaki kan damarları içinde saptanabilmektedir.

Bazı olgularda, *Flexner-Wintersteiner rozetleri* ya da *Homer-Wright rozetlerini* oluşturan damar etrafında hücre dizilimleri meydana gelir. Bazı olgularda, retinoblastların ayrı ayrı fotoreseptör farklılaşması sonucu “*fleuret*” de gözlenebilir. Retinoblastom, optik sinir ve koroide ve yine optik sinir ve sklera içi kanallar yoluyla göz küresi dışına yayılma eğilimindedir.

Retinomları içeren histopatolojik çalışmalar, böyle tümörlerde fleuret biçiminde en belirgin olmak üzere fotoreseptör farklılaşma sonucu nöronal hücrelerin tümünün benign görünümde olduğunu göstermiştir. Nekroz ve mitotik aktivite yoktur, fakat bu lezyonların bir kısmında bir miktar kalsifikasyon izlenir. Böyle tümörler histopatolojik olarak “*retinositoma*” olarak isimlendirilmektedir.

Tedavi: Göz içi retinoblastomda tedavi seçenekleri;

-Enükleasyon

-Işın tedavisi

1)Dışsal ışın tedavisi, proton ya da gamma ışını

2)Plak radyoterapi

-Lazer fotokoagülasyon

-Krioterapi

-Transpupiller termoterapi

-Kemoterapi

-Kemoredüksiyon tedavisi

-İzlem (spontan olarak duran retinoblastom=retinomada) olarak sıralanabilir.

Retinoblastom çocuklarda en yaygın birincil göz içi tümörü olsa da, tedavisi hala karmaşık bir konudur. Tedavi planı, genellikle oküler onkolog, pediatrik onkolog ve radyasyon onkoloğundan oluşan bir ekiple multidisipliner bir yaklaşımı gerektirmektedir. Tedavide en önemli amaç, tümör kontrolünü sağlayarak tümöre bağlı ölümü engellemek, takiben gözün yerinde kalmasını ve faydalı bir görme seviyesini sağlamaktır. Retinoblastomda tedavi yöntemleri geçen birkaç on yılda önemli ilerlemeler göstermiş, enükleasyon ve dışsal ışın tedavisinden kaçınmaya imkan veren yerel tedaviler gündeme gelmiştir. Retinoblastomlu çocuklarda tedavi seçimini etkileyen faktörler, tümör ya da tümörlerin büyüklüğü, tümörlerin yerleşimi, hastalığın tek ya da çift taraflı olması, etkilenen ve etkilenmeyen gözde görme potansiyelini kapsamaktadır. Retina dekolmanı, vitreusa kanama, irisin

neovaskularizasyonu ve sekonder glokom gibi ilişkili sorunlar da, göz önünde bulundurulmalıdır. Sonuçta, yaş ve çocuğun genel sağlık durumu kadar çocuğun ebeveynlerinin kişisel tercihleri de dikkate alınmalıdır(1-5,23,28)).

Enükleasyon

Retinoblastomda birincil tedavi olarak kemoterapinin yaygınlaşmasına rağmen, enükleasyon bu hastalığın en önemli tedavi seçeneği olarak yerini korumaktadır(8,11,12,23).

Endikasyonları:

- Tek taraflı sporadik olgularda tümör bulbusun yarısından fazlasını kaplıyor ise,
- Yoğun vitreus tohumlanması mevcutsa,
- Total retina dekolmanı mevcutsa,
- İris neovaskularizasyonu varsa,
- Silier cisim,iris ve ön kamara tümör tarafından tutulmuşsa,
- İki taraflı retinoblastomlarda daha fazla etkilenen tarafa,
- İler evre tümörlerde yararlı bir görme sağlanamayacaksa,
- Optik sinir, koroid ve orbita yayılımında(koroid yayılımının klinik olarak saptanması güç olduğundan bu durum tartışmalıdır),
- Diğer tedavi yöntemleriyle başarı sağlanamayan olgularda(8,11,12).

Geçmiş yıllarda, tek taraflı retinoblastomlarda ve iki taraflı retinoblastomlarda daha fazla etkilenen tarafa enükleasyon uygulanmaktayken, son yıllarda bu tedaviden giderek uzaklaşmaktadır(12,23).

Eğer enükleasyon yapılacaksa, cerrah optik siniri uzun bir parça halinde çıkarmalıdır. Optik siniri uzun kesilen olgularda, optik sinir tutulumu daha az görülmekte ve ilave tedavi yöntemlerine gereksinim azalmaktadır. Tümör hücrelerinin göz dışına yayılımında, optik sinir ilk yolu oluşturmaktadır. Daha önceki patolojik çalışmalar, optik sinirin 5 mm'den daha uzun bir parçasının çıkarıldığı enükleasyonların genellikle yeterli olduğunu göstermiştir. Eğer mümkünse cerrah her olguda 10-15 mm uzunlukta optik sinir parçası çıkarmaya çalışmalıdır. Enükleasyon sırasında, optik sinirin kesilmeden önce tutturulmaması ve sıkıştırılmaması önerilmektedir, çünkü bu durum patolojik görünümü etkileyebilir. Enükleasyon sonrası orbital implantların yerleştirilmesi uygundur, çünkü böyle durumlarda orbital nüks genellikle BT ya da MRG ile daha kolay olarak tespit edilebilmektedir. Enükleasyon sonrası bütünleşmeyen (polimetilmetakrilat) ve bütünleşen (hidroksiapatit, medpor) gibi

implantlar kullanılabilir. Bütünleşen implantlar, hareketlilik açısından tercih edilmektedir, ancak yan etkileri daha çoktur. Enükleasyonun kozmetik sonuçları, genellikle tatmin edici olmaktadır(5,8,11,12).

Dışsal Işın Radyasyon Tedavisi

Retinoblastom ışına duyarlı bir tümördür. Retinoblastom tedavisinde dışsal ışın tedavisi ilk kez 1903 yılında Hilfgartner tarafından iki taraflı olgularda uygulanmıştır. Son zamanlara kadar retinoblastomda gözü koruyucu bir yöntem olarak yaygın şekilde kullanılmıştır. Bu tedavi genellikle radyasyon onkolojisi bölümlerinde bir lineer akselatör aracılığıyla uygulanmaktadır. Tüm gözün tedavisi için çeşitli radyoterapötik düzenler tasarlanmıştır. Radyasyon dozu günlük 180-200 rad ve toplam doz 40-45 Gy'dir(5,14,15).

Endikasyonları:

- Tedavi sınırları içinde olan iki taraflı retinoblastomlar,
- Bir gözü enükle edilmiş hastaların diğer gözlerinin tedavisinde,
- Makülayı tutan retinoblastomlarda,
- Birden çok odaktan gelişen retinoblastomlarda,
- Vitreus tohumlanmasında,
- Optik sinir tutulumu ve orbitada tümör nüksü geliştiğinde(8,11,12,14,16)

Dışsal ışın tedavisi önden ve yandan giriş yöntemleriyle uygulanabilmektedir. Önden giriş yöntemiyle, katarakt oluşumu daha fazla izlenmektedir. Dışsal ışın tedavisi vaskülarize retina tümörlerinin oldukça etkin gerilemesiyle sonuçlanır. Çok büyük retinoblastomlar bile tedavi sonrası birkaç hafta gibi kısa bir sürede lezyon içi kalsifikasyonun yoğunlaşmasıyla belirgin, hızlı bir kırışıklık gösterir. Işın tedavisi sonrası retinoblastomda klinik gerileme şekilleri 4 sınıfta incelenmiştir. Tip I olarak tanımlanan şekil, "*cottage cheese-taze peynir*" e benzeyen parlak beyaz görünümlü olup tümörde hızlı bir küçülme ile karakterlidir. Işın tedavisinden 2-4 hafta sonra görülür. İkinci tipte (Tip II gerileme) ise, tümör belirgin kalsifikasyon olmaksızın pembemsi- grimsi-sarımsı- kahverengimsi "*fish flesh-balık eti*" görünümüne geriler ve damarlanmasını kaybeder, bu tip esas tümörden zor ayırt edilir. Işın tedavisinden yaklaşık 2 ay sonra ortaya çıkar. Genişlemiş retina kan damarları, genellikle her iki gerileme şeklinde de belirgin olarak incelmış hale gelir. Tip III gerileme her iki gerileme tipinin birleşimi olarak tanımlanmaktadır ve oldukça yaygın görülmektedir. Tip IV gerilemede ise, düz, korioretinal izdoku ile birlikte tam bir gerileme izlenmektedir. Dışsal ışın tedavisi sonrası genellikle ilk 3 şekilde tümör gerilemesi izlenirken, radyoaktif plak brakiterapi sonrası genellikle tip IV gerileme

meydana gelmektedir. Tümörün gözü tamamen doldurduğu ya da buftalmus oluşturduğu olgularda, dışsal ışın tedavisi uygulanmamalı, doğrudan enükleasyon yapılmalıdır(5,17,18,19,40).

Vitreus tohumları, hipoksik durumlarından dolayı ışın tedavisine genellikle iyi yanıt vermez. Büyük göz içi tümörlerinin yerel tedaviye başarılı yanıtı daha azdır. Radyoterapiye yanıt Reese-Ellsworth sınıflamasına göre evre I'de % 91 iken, evre V'de başarı oranı % 29'a inmektedir. Finger ve arkadaşları tarafından dışsal ışın tedavisi sonrası gözün yerinde kalma oranının, diğer serilere oranla daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Dışsal ışın tedavisi sonrası nüks, genellikle tedavinin 4. yılında gelişen nadir bir durumdur(23).

Dışsal ışın tedavisinin en önemli komplikasyonları, göz kapaklarında büzüşme, lagofthalmus, kornea damarlanması ve keratinizasyonu, kuru göz, katarakt oluşumu, radyasyon retinopatisi ve nöropatisi, orbitada kemik gelişim bozuklukları, göz dışı ikincil kanser gelişme riskinin artmasıdır. Cornell Üniversitesi ve diğer merkezlerce, Rb-1 geninde germline mutasyon saptanan çocuklarda dışsal ışın tedavisi sonrası uzun dönemde ışınlama alanlarında ikincil göz dışı tümör gelişim riskinin arttığı bildirilmiştir. Abramson ve arkadaşları, dışsal ışın tedavisi uygulanan Rb-1 germline mutasyonu taşıyan çocuklarda 30 yaş civarında ikincil göz dışı kanser gelişim riskinin % 35, buna karşılık bu mutasyonun olmadığı olgularda bu riskin % 6 olduğunu bildirmişlerdir. Kozmetik orbital deformite ve katarakt bu hastaların % 90'ında izlenmektedir. İkincil göz dışı tümörler nedeniyle ölüm olasılığı ise, 40 yaş civarında % 26 olarak bildirilmiştir. Bu tümörler içinde osteojenik sarkom, yumuşak doku sarkomu, rabdomiyosarkom, fibrosarkom, mukoepidermoid karsinom, histiyositom, non-Hodgkin lenfoma, cilt melanomu ve bazal hücreli karsinoma sayılabilir. 12 aylıktan önce dışsal ışın tedavisi alanlarda 30 yaşında ikincil tümör gelişme riski % 34.2 iken, 12 aylıktan sonra bu tedavinin uygulandığı olgularda bu oran % 21.6'dır. İkincil tümörler daha çok tedavi alanında görülmekle birlikte, Mohny ve arkadaşları ışınlama alanı dışında da sık olduğunu, radyoterapi dozaj ve uygulama tekniğinin de etkili olabileceğini bildirmişlerdir(14,15,16,20,21,22,23).

Dışsal ışın tedavisiyle ilişkili olarak gelişen katarakt, tipik olarak arka subkapsüler bulanıklık olarak başlar ve bazı çocuklarda geliştikten sonra sınırlı kalabilir. Diğer çocuklarda ilerleyici olarak daha belirgin hale gelir ve giderek fundus ayrıntılarını gizleyebilir ve görmeyi bozabilir. Böyle durumlarda genellikle katarakt cerrahisi gereklidir. Katarakt, ışın tedavisinden sonraki 6 aydan önce gelişmez(5).

Hedef radyasyon dozunda, belirgin radyasyon retinopatisi ve neovasküler glokom gibi göz içi ışın komplikasyonları sık olarak görülmez. Dışsal ışın radyasyon tedavisi, retinoblastomlu birçok çocukta kozmetik yüzde şekilsizlikle sonuçlanan ve özellikle çok küçük çocuklarda belirgin olan orbital kemik büyümesinin durmasıyla sonuçlanır. Geçerli radyasyon dozlarıyla ilişkili olarak gelişen deformiteler, genellikle daha yüksek radyasyon dozları ve elektron ışın tedavisiyle ilişkili olanlar kadar ağır değildir(5)

Episkleral Radyasyon Plak Tedavisi(Brakiterapi)

Nispeten büyük fakat yerel retinoblastomlu bazı olgularda, sınırlı vitreus tohumlarının varlığında bile, episkleral plak radyasyon tedavisi başarıyla uygulanabilmektedir. İlk defa 1929'da Moore ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Günümüzde radyoaktif göz plaklarında kullanılan temel izotoplar, Iodine-125 ve Ruthenium-106'dır. Retinoblastom tedavisinde bu plaklar kullanıldığında, tümör apeksine 40-45 Gy hedef doz uygulanır. Plakların fiziksel doz dağılım esasının sonucu olarak, tümörün tabanı daima apekten daha yüksek doz alır. Bunun tersine orbital dokular, plakların dış kısmındaki yayılmayı etkin olarak önleyen metalik tabaka nedeniyle radyasyon dozunun sadece küçük bir parçasını alır. Plak radyasyon tedavisi, tipik olarak tedavi edilen tümörün hızla gerilemesine yol açar(5,8,11,12,24,25).

Plak tümör yeri saptandıktan sonra, sklera üzerine sütür yerleri işaretlenerek tümörün büyüklüğüne uyacak şekilde sütüre edilir. Plagın uygulama süresi, tümörün büyüklüğüne, kalınlığına ve kullanılan radyoaktif izotopa bağlı olmak üzere 3-5 gündür(8).

Endikasyonları:

- Çapı 16 mm ve kalınlığı 9 mm'den az olan retinoblastomlarda birincil ve ikincil tedavi olarak,
- Vitreus tohumlanması olan ilkelere uygun tümörlerde,
- Jukstapapiller retinoblastomlarda optik diske yayılım olmaması durumunda,
- Fovea altı ve fovea çevresi retinoblastomlarda(8,11,24)

Bu tedavi şekli, özellikle optik sinir ya da makulayı tutmayan orta-büyük boyutlu tek tümör içeren ve az miktarda vitreus tohumlanması olan gözlere uygulanabilir görünmektedir. Ayrıca, lazer fotokoagülasyon ya da krioterapi gibi önceki yerel tedavilerin ya da dışsal ışın tedavisinin başarısız olduğu olgularda tercih edilebilir. Plak radyoterapi bölgesel bir tedavi olması nedeniyle, kuru göz, katarakt, radyasyon retinopatisi, orbita kemik gelişim bozuklukları ve ikincil tümör gelişimi gibi

komplikasyonların çoğu görece az görülür. Nadiren şaşılık ve sklera nekrozuyla karşılaşılabilir (5,8,11,12,24).

Lazer fotokoagülasyon

Fotokoagülasyon, optik ortamın saydam olduğu bir ya da birkaç küçük tümör içeren ve vitreus tohumlanması olmayan gözlerin tedavisinde uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Bu tür tedaviler genellikle optik sinir ya da makülayı tutan tümörlerde benimsenmemiştir. Lazer fotokoagülasyon ile retinadaki tümörü besleyen damarlarda yıkım oluşmaktadır. Birincil tedavi olarak ya da ikincil olarak yeni ya da nüks eden tümörlerde kullanılır. İlk kez 1955'te Meyer-Schwickerath Xenon fotokoagülasyonu retinoblastom tedavisinde kullanmıştır(8,11,12,27).

Endikasyonları:

- Duyu retinada sınırlı tümörler
- 4.5 mm'den küçük tümörler,
- Kalınlığı 2.5 mm'den az olan tümörler,
- Ekvatorun arkasında yerleşik, kenarı foveoladan 4 mm uzaklıkta olan tümörler
- Optik diske temas etmeyen tümörler(11,12,27)

RBL'da Xenon ark fotokoagülasyon için geliştirilen teknik, tümörün retinal damarsal desteğini önlemek için tümör tabanı çevresinde tam bir halka oluşturacak şekilde üst üste binen yoğun yanıkların oluşturulmasından ibarettir. Atrofik korioretinal lezyon elde edilene kadar her 3-4 haftada bir tedavinin tekrarlanması gerekir. Tüm tümör tek bir fotokoagülasyon yanığıyla çevrelenecek kadar küçük olmadıkça, tedavi tümörün kendisine uygulanmamalıdır. Aksi taktirde iç limitan membran yırtılarak vitreus içine canlı tümör hücreleri dağılabilir. Bruch's membranını tahrip edecek şekilde yüksek enerjili atış yapılmamalıdır(5,8,27).

Vitreus tohumlanması, 4.5 mm'den büyük ve 2.5 mm'den kalın tümörler, ekvator önünde yerleşen, kenarı foveolaya 4 mm'den yakın ve optik diske temas eden tümörlerde lazer fotokoagülasyon uygulanmamalıdır(27).

Lazer tedavisi aşırı güçte uygulandığında, vitreoretinal çekinti oluşturan vitreus bulanıklığı, vitreusa kanama, maküler çekinti ve retina dekolmanı gelişebilir. Geçici görme kaybı, retina damarlarında tıkanıklık, retina deliği, katarakt ve iris yanıklar da izlenebilir. Tedavi sırasında oluşabilecek küçük retina kanamaları genellikle ciddi komplikasyonlara neden olmaz (8,12,27).

Krioterapi

İndirekt oftalmoskopiyle transskleral krioterapi, ekvator da ya da ekvator önünde yerleşen küçük ya da orta büyüklükte bir ya da birkaç tümörün tedavisinde kullanılabilir, fakat vitreus tohumlanması olan gözlerin tedavisinde uygulanması önerilmemektedir. İlk kez 1967’de Lincoff ve arkadaşları tarafından retinoblastom tedavisinde kullanılmıştır. Birincil tedavi olarak ya da yeni gelişen ve nüks eden kalıntı tümörlerde ikincil tedavi olarak kullanılabilir. Tümör dokusunda mikro dolaşımı tıkayarak ve kristal yapısı oluşturarak hücre ölümüne sebep olur. Tümör hücrelerinde mikrokistik dejenerasyon oluşmaktadır. Genellikle ikili ya da üçlü dondurma-eritme(double/tripple freeze thaw) uygulanır ve her bir işlemde tüm tümör ve üzerindeki vitreusun çevrelenmesi sağlanır. -70 derecedeki retina tümörü 5-15 saniye dondurulur, sonra erimeye bırakılır. Bu işlem 3 kez tekrarlanır. Tedavi tümörün etrafındaki retina beyazlaşana ve vitreusta çatlamış buz görünümü oluşana dek sürdürülür(5,8,11,12,26).

Endikasyonları:

- Çapı 4 mm ve kalınlığı 2 mm’den az ekvator ve önündeki retinoblastomlar,
- Dışsal ışın tedavisinden sonra retinada kalan ve nüks eden retinoblastomlar(8,26).

1.5 mm büyüklüğünde ve 1 mm kalınlığında tümörlerde tek uygulama ile tümör ortadan kalkabilmekte, 3.5 mm büyüklüğünde ve 2 mm kalınlığındaki tümörlerde birkaç sefer krioterapi uygulanması gerekmektedir. Vitreus tohumlanması ve tümörün 4 mm’den büyük, 2 mm’den kalın olduğu olgularda krioterapi uygulanmamalıdır(8,26).

Bu tedavi sırasında hafif vitreus kanaması, vitreoretinal çekinti, geçici eksudatif retina dekolmanı, silier cisme aşırı krioterapi uygulanmasıyla gözde hipotoni, ftizis bulbi, geçici görme kaybı, retina yırtığı ve retinada fibrozis gelişebilir. Pigment göçü ve proliferasyonu genellikle sorun oluşturmaz(8,11,12,23,26)

Transpupiller termoterapi(TTT)

Retinoblastom tedavisinde son dönemlerde enükleasyon ve dışsal ışın tedavisinden uzaklaşarak, daha konservatif yerel tedavi yöntemlerine doğru bir eğilim izlenmektedir. Yazarlar, kemoredüksiyon ve yerel tedavi yöntemlerinin retinoblastomun alternatif tedavisinde yeni bir umut olduğunu bildirmişlerdir. Tümör hücre ölümüne yol açan sitotoksik seviyelerde yerel sıcaklık artışı sağlamak üzere dokulara ısı verilmesini sağlayan bir yöntem olan termoterapi, en heyecan verici yeni

tedavi seçenekleri içinde yer almaktadır. Termoterapi özellikle kemoterapiyle birlikte çeşitli kitlesel tümörlerin tedavisinde uygulanmaktadır. Termoterapi radyoterapi ya da kemoterapiyle birlikte ya da tek başına, küçük ve orta büyüklükteki cilt ve uvea malign melanomları, yüzeysel baş ve boyun kanserleri ve meme kanserlerinin tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Hücre nekrozu oluşturacak seviyede ısı odaklanması esasına dayanan termoterapide ideal doku sıcaklığının, tek başına uygulandığında 45 °C - 60 °C, kemoterapi ya da radyoterapiyle uygulandığında 42 °C - 44 °C arasında olduğu bildirilmiştir(28).

Isı, göz ve diğer sistemik kanserlerin tedavisinde kemoterapi ve radyasyon tedavisiyle sinerjistik etki göstermektedir. Lokalize laser termoterapinin, karboplatinle tedavi edilen tavşanlarda Greene melanom modelinde tümör DNA'sına platinum bağlanmasının arttırdığı izlenmiştir(23).

Retinoblastom tedavisinde termoterapi aslında çok yeni bir kavram değildir. 1982'de Lagendijk, retinoblastomda tüm gözde hipertermi sağlayan bir mikrodalga aplikatör tasarlamıştır. Bu araçla, retina yüzeyinde 43°C - 45°C, lenste ise, 39 °C olacak şekilde ısı dağılımı sağlanmıştır. Bu gradient ile, ısıya bağlı katarakt oluşumunun azaltılması amaçlanmıştır. Bu araç düşük dozda ışına duyarlılığı arttırmak ve ışın tedavisin komplikasyonlarını azaltmak üzere dışsal ışın tedavisiyle birlikte kullanılmıştır. Kaneko, yerel kemoterapiyle birlikte Lagendijk mikrodalga aplikatörüyle başarı sağlanan birkaç olgu bildirmiştir(28).

Transpupiller termoterapide, ultrason, mikrodalga ya da infrared radyasyon kullanılarak oluşturulan ısıнын göze verilmesi ile tedavi sağlanmaktadır. Bu tedavide infrared aralığında dalga boyu kullanan diod laser, ameliyat mikroskobu, indirekt oftalmoskopi ya da transskleral prob yoluyla tümör üzerine odaklanmaktadır(28). İnfrared ışığın avantajı, görülebilir ışığa göre daha derin korioretinal penetrasyonunun olmasıdır. TTT, fotokoagülasyona zıt olarak doku yapısını değiştirmemektedir, bundan dolayı eşik altı bir işlem olarak kabul edilmektedir. Desmettre ve arkadaşları, TTT'nin koroidal ısı şok proteinlerinin aşırı ifadesine yol açtığını bildirmişlerdir(41). Tedavi sırasında 1-15 dk'lık uygulamalar tümörde sadece hafif grileşme oluşturacak şekilde yeterince düşük güçte yapılmaktadır. Tümörde görülen gri-beyaz renk değişikliği başarılı tutulumu göstermektedir. Retina damarlarının kalınlığı genellikle tedavi sırasında değişmemektedir, bazen retina kanamaları izlenebilir. Pupillanın geniş olarak büyütülebildiği durumlarda büyük spot boyutları uygulanabilir. Tedavi etkinliği genellikle 3-4 hafta içinde kontrol edilir ve gerekliyse tedavi tekrarlanır (5,28).

Lueder ve arkadaşları, kemoterapi ve lazer hipertermi ile tedavi edilen maküla yerleşimli retinoblastomda, yeterli görme keskinliğinin elde edilebileceğini bildirmişlerdir(30).

Termoterapiye karşı son yıllarda artan ilgi, yeni, ısı uygulanmasını sağlayan araçların geliştirilmesinin bir sonucudur. Murphree ve arkadaşları ve Murphree ve Munier ameliyathane mikroskobu yoluyla ısı veren infrared radyasyon cihazını kullanmışlar ve bunu intravenöz karboplatin ve daha sonra da 3 ajanlı kemoterapiyle birlikte uygulamışlardır(34). Retinoblastomda termoterapi uygulanması, intravenöz karboplatin ile ameliyathane mikroskobu yoluyla uygulanan termoterapiden oluşan özel bir tedavi protokolünün kullanılmasıyla yaygınlık kazanmıştır. Daha sonra diğer araştırmacılar, üç ajanlı kemoredüksiyon protokolünün uygulanmasını takiben indirekt oftalmoskopi sistemiyle ısı verilmesinden oluşan modifiye bir teknik bildirmişlerdir. 90'lı yılların sonuna kadar, birçok merkezde kullanılmasına rağmen bu teknikle ilgili tedavi değişkenleri, tedavi başarısızlığındaki riskler ya da yan etkilerin değerlendirildiği detaylı araştırmalar yapılmamıştır. Shields ve arkadaşları, termoterapi ile tedavi edilen, ortalama tümör taban çapı 3.0 mm ve tümör kalınlığı 2.0 mm olan 188 retinoblastomda tedavi sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Tümörlerin % 85.6'sında tam gerileme, % 14.4'ünde ise, nüks geliştiğini bildirmişlerdir. Tümör büyüklüğü arttıkça daha büyük enerji ve daha uzun süre gerekli olmaktadır(28).

Isı ve kemoterapinin birlikte kullanılması kemotermoterapi, ısı ve radyasyonun birlikte kullanılması termoradyoterapi olarak tanımlanmaktadır. Murphree ve arkadaşları tarafından yapılan kontrolsüz, geriye dönük bir çalışmada 38 göze primer kemoterapi uygulanmıştır, ısı karboplatinden sonraki 2.haftada 4 seanstan karboplatinin 0.gününde tek bir seansa kadar değişen protokolda 300-700 mW güçte 10-30 dakika diod laser ile uygulanmıştır. Kemotermoterapi Reese-Ellsworth grup I ve II tümörlerde % 100 etkin bulunurken, grup III 4 hastanın 2'sinde ve grup Vb hastaların tümünde başarısız bulunmuştur. Yazarlar, kemotermoterapinin taban çapı 6 mm'nin altında olan grup I tümörlerde kullanılmasını önermektedir(23,34).

Kemotermoterapi etkinliğinin değerlendirilmesi amacıyla Lumbroso ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, 51 olgu (65 göz ve 103 tümör) değerlendirilmiştir. 560 mg/m² intravenöz karboplatin enjeksiyonundan kısa bir süre sonra her bir tümöre mikroskop aracılığıyla TTT uygulanmıştır. Laser gücü, spot büyüklüğü ve süre her bir tümörün büyüklüğü ve klinik yanıtı göre ayarlanmıştır. İlk TTT uygulandıktan sonraki 8. günde sadece TTT yapılmış ve bu kür her 28 günde bir 1-6 kez tekrarlanmıştır. Tanı yaşı 0-60 ay(ortalama 7 ay), tedavi sırasındaki ortalama tümör çapı 3.5 mm(1.5-12 mm), ortalama laser gücü 450 mW(150-1000 mW), ortalama spot büyüklüğü 1.2 mm(0.3-2 mm) ve tümör kontrolü için gereken kür sayısı 3 olarak bildirilmiştir. Ortalama 30 aylık

takip sonrası tümörlerin % 96.1'inde gerileme, % 6.8'inde nüks izlenmiştir. Nüks için tek risk faktörünün lezyonun başlangıç çapının 3.5 mm'den büyük olması olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak kemoterapinin dışsal ışın tedavisi uygulanmadan, küçük-orta büyüklükteki retinoblastomların tedavisinde etkin olduğu bildirilmiştir(45).

Retinoblastomlu bir çocukta kemoredüksiyon ya da termoterapi kararının dikkatli bir şekilde verilmesi gerektiği bildirilmektedir. Tümör kemoredüksiyona gerek olmadan tedavi edilebilir büyüklük ve yerleşimde ise, kemoredüksiyondan kaçınılabılır. Shields ve arkadaşları, kendi oküler onkoloji pratiklerinde retinoblastomlu hastaların yaklaşık üçte birini kemoredüksiyonla, üçte ikisini kemoterapi dış yöntemlerle tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. İnfrared termoterapide en fazla ısı emilimi retina pigment epiteli ve koroidal melanositlerde olmaktadır. Küçük retinoblastomlar, direkt hücresel etkiyi gösterir şekilde görülebilir renk değışikliği oluşturan komşu pigment dokudan transferle yeterli ısıyı alırlar. Büyük retinoblastomlar ise, sadece termoterapiyle ısıyı çok az alırlar ve bu olgularda ısıya daha duyarlı olabilen küçük kalıntı kitleler elde etmek üzere öncelikle kemoredüksiyon tercih edilmektedir. Genellikle tümör 4 mm ya da daha büyük olduğunda kemoredüksiyondan sonra termoterapi, tümör 4 mm'den küçük olduğunda başlangıçta sadece termoterapiyle tedavi önerilmektedir. Ancak kemoredüksiyona karar verilirken de, çocuğun yaşı, diğer gözün durumu, diğer tümörlerin büyüklük ve yerleşimi, vitreus ve retina altı tohumlanması ile retina dekolmanı varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır(28).

Retinoblastomda termoterapiye bağlı odaksal iris atrofisi, lens çevresinde odaksal bulanıklıklar, retina çekintisi, retina damar tıkanıklığı ve geçici seröz retina dekolmanı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir. Korneada izdoku, merkezi lens bulanıklığı, iris ya da retina neovaskülarizasyonu ya da regmatojen retina dekolmanı genellikle gelişmez. Ön kamara yoluyla geçen infrared radyasyonun iris pigmentleri tarafından absorbe edilmesinin odaksal iris atrofisi ve lense ısı etkisinin odaksal bulanıklık oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca ön kamarada oluşan ısı gradienti tedavi sırasında pupiller spazm ve geçici lens ödemine neden olabilir. Pupiller spazmı önlemek için, topikal midriyatik ajanların kullanılması ve kornea yüzeyine dengeli tuz solüsyonlarının damlatılması önerilmektedir(28).

Shields ve arkadaşları, termoterapinin seçilmiş küçük retinoblastomlarda etkin bir yöntem olduğunu ve taban çapı 3 mm'den, kalınlığı 2 mm'den küçük olan tümörlerin sistemik kemoterapiye gerek olmaksızın bazen sadece termoterapiyle tedavi edilebileceğini bildirmişlerdir. Taban genişliği 3 mm ya da daha fazla, kalınlığı 4 mm ve daha fazla olan tümörler daha yüksek güç, daha uzun süre,

daha fazla sayıda termoterapi seansı ve termoterapi öncesi kemoredüksiyona gereksinim gösterir ve bu tümörlerde yerel tümör nüksü ve gözde komplikasyon riski daha fazladır. Retinoblastom tedavisinde termoterapi önemli bir rol oynamaktaysa da, ileri evredeki retinoblastomlarda sıklıkla enükleasyon ya da kemoredüksiyon ve dışsal ışın tedavisine başvurulmaktadır(28).

Kemoterapi ve kemoredüksiyon tedavisi

Kemoterapi retinoblastomda geleneksel olarak optik sinir, koroid ve orbita yayılımları, uzak metastazlar ve ektopik primer tümörlerde uygulanmaktaydı. İlk olarak 1950'li yıllarda göz içi retinoblastomda intravenöz nitrojen mustard gazı kullanıldı. Daha sonra alkilleyici ajanlardan trietilenmelamin ile başarılı sonuçlar alındığını belirten yayınlar bildirilmiştir. 1970'lerde ise, bu ilacın yerini büyük ölçüde siklofosamid almıştır. Günümüze kadar vinkristin, adriamisin, aktinomisin-D, hidroksiüre, 5-florourasil, klorambusil, metotreksat, melfalan ve teniposid gibi pek çok kemoterapötik ajan denenmiştir(12,23,31).

Kemoterapi retinoblastom tedavisinde başlıca üç endikasyonda kullanılmaktadır;

1)Göz içi retinoblastom, 2)Mikrometastatik retinoblastom, 3)Metastatik retinoblastom (8,31).

Mikrometastatik hastalık, skler içi venler, koroid ve optik sinir başı yayılımının izlendiği retinoblastomlar için kullanılan bir terimdir. Mikrometastatik hastalık için risk faktörleri, tümörün büyüklüğü, kesilen optik sinir uzunluğu, koroidteki invazyonun yaygınlığı ve hücresel farklılaşma derecesidir. Tümör sklera dışına ve cerrahi sınırdan optik sinire yayılmamıştır. Bu gruptaki olgularda, kemoterapinin orbitada nüksü ve uzak metastaz riskini azalttığı gösterilmiştir(8,23,31).

Kemoterapi, retinoblastomda, en önemli birincil tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Siklofosamid, vinkristin ve metotreksat gibi kemoterapi rejimleri göz içi retinoblastomda nadiren istenen etkiyi oluşturmaları nedeniyle tümörün gözde sınırlı olduğu olgularda kullanılmıştır. Buna karşın vinkristin,etoposid (VP-16), karboplatin ve bazen siklosporin-A kullanılarak uygulanan yeni ilaç rejimleri göz içi retinoblastomun geriletilmesinde oldukça başarılı bulunmuştur. Kemoterapötik rejime siklosporin eklenmesinin retinoblastomda nüks oranını azaltabileceği öne sürülmektedir. Retinoblastomda kemoterapiyle birlikte adjuvan siklosporin kullanılmasının arkasındaki mantık, bu ilacın çoklu antineoplastik ilaç direncindeki rolünden kaynaklanmaktadır. İn vitro çalışmalarda primer olarak enükle edilen retinoblastomlarda hücrelerin % 30'unda multipl antineoplastik ilaç direnci olduğu tespit edilmiştir(32,33).

Pediyatrik onkolojide nöroblastom, kemik ve yumuşak doku sarkomları gibi kemoterapiye duyarlı tümörler için başlangıçta kemoterapiyle tümörün küçültülmesini takiben, yerel yöntemlerin uygulanması sık olarak tercih edilmektedir. Kemoredüksiyon, göz içi retinoblastomlu olgularda sistemik kemoterapi uygulanarak tümör hacminde küçölme sağlanması esasına dayanmaktadır. Daha sonra da, lokal tedavi yöntemlerinden biriyle tümör kontrolü sağlanmaktadır. İlk kez 1976'da Campinchi ve arkadaşları, enükleasyon ya da radyoterapi öncesi siklofosfamid ve vinkristin uygulayarak tümör kitlesinde azalma elde etmişlerdir. Böylece kemoredüksiyon yöntemi ilk kez göz içi tümörlerinde uygulanmıştır. 1991'de de Les White göz içi retinoblastomda diğer lokal tedavi yöntemlerinin etkinliğini arttırmak için kemoterapi uygulanabileceğini bildirmiştir. Daha sonraki yıllarda siklofosfamid, vinkristin, adriamisin(doksorubisin) ve melfalan kombinasyonu ve thiotepa, nimustin(ACNU) ve cisplatin kombinasyonları ile tümörde gerileme elde edildiği bildirilmiştir(6,14,23,31,35,36).

Son yıllara kadar, göz içi retinoblastomunun tedavisinde bir çok kemoterapötik ajanın kullanımı ile yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Uluslararası Genetik Göz Hastalıkları ve Retinoblastom Cemiyeti tarafından göz içi retinoblastomda yeni kemoterapötik protokollerin başarılı olduğuna dair ilk sonuçlar yayınlanmıştır. Bu sonuçlara göre, göz içi retinoblastom tedavisinde vinkristin, etoposid ve karboplatin kombinasyonunun uygulanabileceği konusunda fikir birliğine varılmıştır. Bazı olgularda siklofosfamid ve siklosporin de bu protokole eklenerek göz içi retinoblastom kontrol altına alınabilmektedir(32,33). Shields ve arkadaşları, 2 kür kemoredüksiyonu takiben tümör kalınlığında % 35 ve tümör kalınlığında % 49 oranında azalma sağlandığını ve olguların % 46'sında tam, % 54'ünde kısmi yanıt elde edildiğini bildirmişlerdir. Retina altı sıvı olguların büyük bir kısmında kaybolurken, sistemik yan etkilerin hafif ve kısa süreli olduğu izlenmiştir(32). Kemoredüksiyon için endikasyonlar açık bir şekilde belirlenmemişse de, Shields ve arkadaşları başka bir çalışmada 6 kür VEC protokolü ve adjuvan tedaviyle Reese-Ellsworth grup V hastalarda göz korunma oranının % 78 olduğunu ve bu olguların % 25'inde dışsal ışın tedavisinden kaçınıldığını bildirmişlerdir(23,37).

Murphree ve arkadaşları, kemoredüksiyona alınan yanıtı 5 grupta değerlendirmişlerdir:

- 1)Tam yanıt: Tam gerileme elde edilmesi ve aktif hastalık bulgusunun olmaması,
- 2)Kısmi yanıt: Tümör hacminde % 50'den fazla küçölme olması,
- 3)Minimal yanıt: Tümör hacminde % 50'den az küçölme olması,
- 4)Yanıt alınamaması: Tümör hacminde % 25 ya da daha az küçölme olması,
- 5)İlerleyen hastalık: Tümörde büyüme ve yayılmanın olması(34)

Yerel tedavi yöntemleriyle birlikte kemoredüksiyon tedavisi, retinoblastomda oldukça etkin bir yöntemdir. Ancak kemoredüksiyon tedavisi alan hastalarda kemoredüksiyon sırasında ya da kemoredüksiyon tedavisi bittikten sonra tümörlerde nüks görülebilmekte ya da yeni tümör gelişebilmektedir. Bu nedenle tüm olgulara ayda bir genel anestezi altında fundus muayenesi yapılmalıdır. Ana tümör hacminde küçülme olduktan sonra, yeni gelişen ve nüks eden tümörlere lokal tedavi yöntemlerinden biri uygulanarak tümör kontrol altına alınmalıdır(32,34,37,38,39).

Shields ve arkadaşları, ilk muayenede retina altı tohumlanmanın, sonradan gelişebilecek retinal tümör nüksü ve vitreus tohumlanması için bir gösterge olduğunu ve taban genişliği 15 mm'den büyük tümörler ve tanı yaşı 12 ay ve daha küçük olan olgularda retina altı tohumlanma riskinin arttığını bildirmişlerdir. Vitreus ya da retina altı tohumlarının nüksü, tümör tohumlarının mutlaka kemoterapiye dirençli olduğu anlamına gelmemektedir. Bu durum, vitreus boşluğu ve retina altı mesafedeki damarsız bölgelere kemoterapinin kısmen yetersiz geçişine de işaret edebilir. Wilson ve arkadaşları, tavşanlarda intravenöz karboplatin uygulanması öncesinde skleraya krioterapi uygulanmasının karboplatinin vitreus içine geçişini arttırdığını bildirmişlerdir. Kan-retina bariyerini bozan herhangi bir işlem, bu geçiş artışını sağlayabilir. Termoterapi de, karboplatinin vitreusa geçişini arttırabilir. Bu nedenle Shields ve arkadaşları, genellikle tüm gözlerde kemoredüksiyon sırasında krioterapi uyguladıklarını ve daha sonra tümör konsolidasyonu ve ikincil olarak vitreus içine karboplatin geçişinin arttırmak üzere krioterapi ya da termoterapi uyguladıklarını ifade etmişlerdir(44).

Sonuç olarak, böyle rejimler günümüzde özellikle iki taraflı retinoblastomlu çocuklarda primer “kemoredüksiyon” tedavisi olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Bu rejimler, ilaçların yan etki ve komplikasyonlarına aşına olan pediatrik onkologlar tarafından verilmelidir. Kemoredüksiyon tedavisi, siklik kemoterapi olarak yani her 3-4 haftada bir ve 6 ya da daha fazla kür olacak şekilde verilmelidir. Vitreus tohumlarını içeren göz içi retinoblastom lezyonları ilk 2 kür sonrasında gerçek klinik gerileme gösterir. Eğer göz içi tümör, kriyoterapi, lazer tedavisi ya da episkleral plak tedavisi gibi tedavilerin uygulanmasına izin verecek şekilde küçüldüyse, kemoterapinin kesilmesinden önce bu yerel tedaviler uygulanır. İki taraflı tutulumu olan bazı olgularda, sadece kemoterapi uygulanmasıyla hastalıkta her iki gözde de gerileme elde edilebilir(5).

Kemoterapi tanı anında göz dışı tümör yayılımı, enükleasyon sonrası orbital tümör nüksü, kafa içi tümör yayılımı ve metastatik hastalığı olan çocukların tedavisinde de kullanılmaktadır.

İzlem

Retinoblastomun doğal seyrinin anlaşılması nedeniyle tedavi yaklaşımlarından biri uygulanmaksızın sadece izlemle takip edilecek en önemli durum, spontan olarak duran retinoblastomdur. Spontan olarak duran retinoblastom(retinoma), ışın tedavisi sonrası gerileyen retinoblastoma benzer, ancak daha önce ışın tedavisi ya da diğer bir tedavi almayan gözlerde de böyle tümörler görülebilir. Retinomalar genellikle klinik olarak sessiz kalır ve sınırlı malign potansiyele sahip görünürler. Sonuç olarak bu tümörler klinik aktivite kanıtı göstermedikçe, herhangi bir girişim yapılmaksızın düzenli aralıklarla izlenebilir. Sadece izlemin uygun olduğu ikinci bir durum, retinoblastomun gerçek spontan gerilemesidir. Spontan gerileme tutulan gözde, ftizis bulbi ile karakterizedir. Eğer tüm tümör nekrotik hale gelirse, gözde canlı tümör olsa da, olmasa da hastanın yaşam prognozu oldukça iyidir. Prognozu etkileyen en önemli özellik, koroid içine tümör yayılımı, yoğun optik sinir yayılımı ve transskleral tümör yayılımıdır(5).

Klinik seyir ve sonuçlar: Başlangıçta gözü koruyan tedavilerle tedavi edilen gözlerin % 45 ya da daha fazlasında sonuçta yeni ya da nüks göz içi tümörlerin gelişimi nedeniyle aynı ya da benzer tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Küçük ya da orta büyüklükteki tümörlerin olduğu ve vitreus tohumlarının bulunmadığı gözlerin büyük bir kısmında, yararlı bir görme düzeyiyle göz korunabilmektedir. Retinoblastom tedavisini takiben, hasta tedavi etkinliğini değerlendirmek üzere 2-4 hafta içinde yeniden muayene edilmelidir ve önceki tedavi yetersiz görülürse, destekleyici yerel tedavi uygulanmalıdır. Tümör bir kez tedavi ile tümüyle ortadan kalkmış görünüyorsa, hasta tedavi sonrası en az 2 yıl her 3 ayda bir izlenmelidir. Daha sonra çocuk 6 yaşına gelene dek 6 ayda bir, daha sonra da yıllık aralarla kontrol edilmelidir.

Bazı çocuklarda tanı konduğunda ya da tedaviler sırasında, orbital yayılım mevcuttur, bir kısmında da enükleasyon sonrası orbital nüks gelişir. Böyle olgular geçmişte büyük oranda kaybedilirken, günümüzde bu çocukların bir kısmı tümörü küçülten saldırgan tedavi rejimleri, orbitaya destekleyici ışınlama ve sistemik çoklu ilaç kemoterapi protokolleriyle korunabilmektedir. Ancak kafa içi yayılım ya da geniş metastaz saptanan olgularda prognoz kötüdür.

Tedavi edilmeyen retinoblastomlu çocuklar, hemen daima tümörün saptandığı tarihten sonraki yaklaşık 2 yıl içinde kafa içi yayılım ya da yaygın metastatik hastalık sonucu kaybedilir. Mortalite açısından klinik prognostik faktörler, tanı yaşı, hastalığın tek ya da iki taraflı oluşu (tek taraflı olgular daha geç fark edilir), göz içi tümörün yayılımı ve en önemlisi BT ya da diğer görüntüleme

alışmalarında retrobulber ya da göz dışı tümör yayılımının tespiti olarak sayılabilir. Gelişmiş ilkelere, tek ya da iki taraflı retinoblastomlu olgularda yaşam oranı % 90-95'tir. Retinoblastomla ilişkili ölümlerin çoğu, tedavinin başlamasından sonraki 2-3 yıl içinde meydana gelmektedir(5).

Ailesel retinoblastomlu çocuklar yaşamları boyunca, bir ya da daha fazla retinoblastom dışı kanser nedeniyle artmış ölüm riski taşımaktadırlar. Retinoblastomlu olguların en az % 20'sinde bu tür kanserler tedavinin 25 yılı içinde gelişmektedir. Göz içi kanser tanısından sonraki 2 yıl içinde supra ya da parasellar dokular tutan pineoblastoma ve ektopik kafa içi retinoblastom, en yaygın retinoblastom dışı kanserlerdir(Trilateral retinoblastom).

Trilateral retinoblastom, retinoblastomla birlikte görülen birincil kafa içi nöroblastik kanserdir. Bu birliktelik, ilk kez 1977'de tanımlanmış ve daha sonra iki taraflı göz içi tümörüyle birlikte benzer histopatolojik bulgular taşıyan kafa içi tümör *trilateral retinoblastom* olarak isimlendirilmiştir. Kafa içi tümör en sık, pineal bez bölgesinde bulunmakla birlikte parasellar ve suprasellar bölgelerin de tutulabileceği bildirilmiştir. Tüm retinoblastomlu çocukların % 3'ünde bulunabilen trilateral retinoblastom, genellikle 4 yaşından önce gelişmektedir. Özellikle iki taraflı ya da ailesel olgularda bu kafa içi malign tümörün gelişme riskinin % 5-15 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu tür lezyonlar, beyin omurilik sıvısı içine tohumlanma, spinal kord boyunca implantasyon metastazı ve tıkaçıcı hidrosefaliye neden olabilir. Ektopik kafa içi retinoblastomlu olguların çoğu saldırgan tedaviye rağmen ölümcüldür. Ancak son dönemlerde Shields ve arkadaşları, kemoredüksiyon tedavisi (vinkristin sülfat, etoposid sülfat ve karboplatin) uygulanan ailesel retinoblastomlu hastalarda, trilateral retinoblastom gelişme prevalansının azaldığını, büyük oranda ölümcül seyreden bu kafa içi nöroblastik tümöre karşı kemoredüksiyonun koruyucu olduğunu bildirmişlerdir. Bu gözlem özellikle iki taraflı ya da ailesel retinoblastomlu çocuklar açısından önemlidir(46,47,48).

Bu dönemden sonraki en yaygın retinoblastom dışı kanserler, kemik ve yumuşak doku sarkomlarıdır. Osteojenik sarkomlar, sıklıkla femur ve tibia gibi uzun kemiklerden köken alır, buna karşılık yumuşak doku sarkomları özellikle çocukluk döneminde retinoblastom için ışın tedavisi alan hastalarda , orbita ya da yüzde daha yaygındır. Bu hastaların çoğunda orbita ya da yüzde retinoblastom dışı kanserlerin ışınla indüklendiği düşünülmektedir. Ektopik kafa içi retinoblastom ve pineoblastomlar, sarkomlar ve diğerleri hemen tanı konup saldırgan bir şekilde tedavi edilmedikçe sıklıkla ölümle sonuçlanır.

Retinoblastomda tümörle ilişkili mortalitede temel patolojik prognostik faktörler, optik sinir yayılımının varlığı, yoğun koroid yayılımı ve orbita içine transskleral tümör yayılımı olarak görülmektedir. Anaplazi derecesinin yaşam prognozunda çok etkili olmadığı düşünülmektedir. Son yıllarda retinoblastomda hayatta kalım için en yaygın kullanılan evreleme sistemine göre,

- Tümör gözlerde sınırlıysa; evre I
- Optik sinir ya da orbitaya lokal göz dışı yayılım mevcutsa; evre II
- Metastatik hastalık varsa; evre III

TNM sistemi de, yaşam prognozuna göre hastaların gruplandırıldığı merkezlerde kullanılmaktadır. En azından biraz yararlı görme şansı olan gözlerin korunması için prognoz, Reese-Ellsworth sistemi ve Essen prognoz ayrımı gibi sınıflamalarla değerlendirilebilir. Bunların hiç biri yaşam prognozunu belirlemede yeterli değildir. “Oküler mortalite” olarak tanımlanan gözün korunmasındaki başarısızlık ve “görsel mortalite” olarak tanımlanan yararlı görme düzeyinin sürdürülmesindeki başarısızlık için temel prognostik faktörler, göz içi tümörün yayılımı, vitreus tohumlarının varlığı ve maküla tutulumu olarak belirlenmiştir(5).

AMAÇ

Bu çalışmada kemoredüksiyon tedavisini takiben transpupiller termoterapi uygulanan göz içi retinoblastomlu olgularda, bu tedavinin etkinlik ve güvenilirliğinin belirlenmesi, tedavi sonucu elde edilen gerileme ve nüks oranlarının saptanması ve klasik tedavi yöntemleri olan enükleasyon ve dışsal ışın tedavisinden hangi oranda kaçınılabileceğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 1998-Mart 2002 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji biriminde retinoblastom tanısı alarak kemoredüksiyon tedavisi ve takiben transpupiller termoterapi uygulanan 48 olgu dahil edildi.

Hasta kayıtları yaş,cinsiyet, aile öyküsü ve tümörün lateralite durumu açısından gözden geçirildi. İlk tanı ve tedavi sırasında hastalar ayda bir genel anestezi altında muayene edildiler. Ön segment muayenesinde göz içi basıncı, katarakt ve iris neovaskülarizasyonuna bakılırken, fundus muayenesinde her bir gözdeki tümör odağı sayısı, tümörlerin yerleştiği bölge, ana tümörün taban çapı, kalınlığı ve optik sinire uzaklığı, retina altı tohumlanma, vitreus tohumlanması ve retina altı sıvı olup olmadığı kaydedildi. Tüm olguların evrelendirilmesi Reese-Ellsworth sınıflamasına göre yapıldı.

Reese-Ellsworth Sınıflaması

Evre 1: Çok iyi prognoz

- A- Ekvator veya gerisinde, 4 disk çapından küçük tümör
- B- Ekvator veya gerisinde, birden çok, her biri 4 disk çapından küçük tümörler

Evre 11: İyi prognoz

- A- Ekvator veya gerisinde, 4 -10 disk çapında tümör
- B- Ekvator veya gerisinde, birden çok, her biri 4 –10 disk çapında tümörler

Evre 111: Şüpheli prognoz

- A- Ekvatorun önünde herhangi büyüklükte bir tümör
- B- Ekvatorun gerisinde 10 disk çapından büyük tek tümör

Evre 1V: Kötü prognoz

- A- Bazıları 10 disk çapından büyük çok sayıda tümör
- B- Ora serrataya uzanan tümör

Evre V: Çok kötü prognoz

- A- Retinanın yarısından fazlasını tutan tümörler
- B- Vitreus tohumlanması

Retinoblastom tanısı kesinleşen olguların pediatrik onkoloji bölümü tarafından sistemik muayene ve tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği, beyin omurilik sıvısı incelemeleri, orbita ve beyin magnetik rezonans görüntülemeleri yapıldı. Aktif infeksiyonu olmayıp beyaz küresi yeterli olan hastalara kemoterapi başlandı. Sistemik metastazı olmayan olgular, toplam 6 kürden oluşan

kemoredüksiyon programına alındı. İlk muayenede direkt enükleasyon endikasyonunu oluşturan iris neovaskülerizasyonu, neovasküler glokom, vitreusa kanama izlenen ve optik sinir ve koroid yayılımı şüphesi taşıyan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Kemoredüksiyonda vinkristin, etoposid, karboplatinden oluşan üçlü kemoterapi şeması uygulandı.

Kemoredüksiyonda kullanılan ilaçların uygulama şeması

1. **gün:** Vinkristin-Etoposid-Karboplatin
2. **gün:** Etoposid

Vinkristin: 1.5 mg/m^2 (≤ 36 ay çocuklarda 0.05 mg/kg , maksimum doz 2 mg)

Etoposid: 150 mg/m^2 (≤ 36 ay çocuklarda 5 mg/kg)

Karboplatin: 560 mg/m^2 (≤ 36 ay çocuklarda 18.6 mg/kg)

Kemoredüksiyon kürleri 1'er ay ara ile uygulandı. Her kür sonrası genel anestezi altında göz muayenesi yapıldı.

İki kür kemoredüksiyonu takiben olgulara transpupiller termoterapi (TTT) uygulandı. Tüm olgularda her göz için uygulanan TTT'ler arasındaki süre, toplam TTT sayısı, toplam TTT süresi, TTT gücü ve kullanılan spot büyüklüğü kaydedildi. TTT tüm hastalarda indirekt oftalmoskop aracılığıyla uygulandı. Tüm olgular TTT sonrası ilk ayda muayene edilerek tedavi yanıtları ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Çalışmanın istatistiksel analizinde Wilcoxon testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı.

BULGULAR

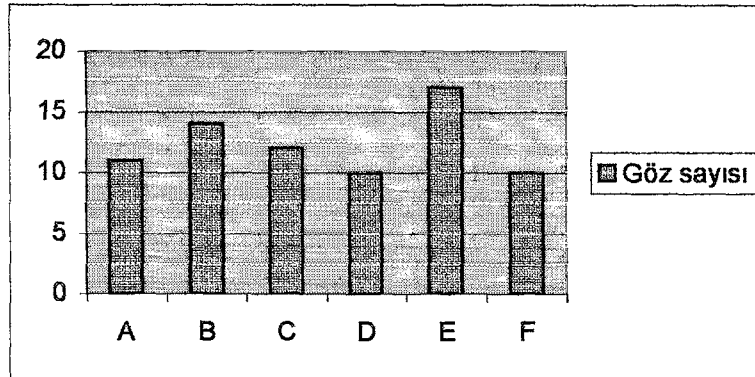
Çalışmaya 22'si kız (% 45.8), 26'sı erkek (% 54.2) olmak üzere 48 retinoblastomlu olgu dahil edildi. Olguların 14 tanesi (% 29.2) tek taraflı, 34 tanesi (% 70.8) iki taraflıydı. Tek taraflı retinoblastomların 6 tanesi (% 42.9) sağ, 8 tanesi (% 57.1) sol gözdeydi. İki taraflı 34 olgudan 8 tanesinin birer gözüne daha önceden enükleasyon uygulandığı için çalışmaya 74 göz alındı.

Hastaların ortalama tanı konma yaşları 16.12 ± 13.62 ay olarak belirlendi. Sekiz olguda aile hikayesi saptandı ve bu sonuca göre 8 olgu (% 16.7) ailesel, 40 olgu (% 83.3) sporadik olarak gruplandırıldı.

Yetmiş dört gözde toplam 156 tümör odağı mevcut olup göz başına tümör odağı sayısı 2.1 ± 1.3 (1-7) olarak tespit edildi. Tümör odaklarının yerleşimine bakılacak olursa, 11 gözde (% 14.8) sadece maküler, 14 gözde (% 18.9) sadece maküla-ekvator arası, 12 gözde (% 16.2) sadece ora serratada, 10 gözde (% 13.5) maküla ve maküla-ekvator arası, 17 gözde (% 22.9) maküla-ekvator arası ve ora serrata ve 10 gözde (% 13.5) maküler, maküla-ekvator arası ve ora serratada retinoblastom odağı izlendi (Tablo I ve Grafik I).

Tümör odaklarının yerleşimi	Göz sayısı
Maküla (A)	11 (%14.8)
Maküla-ekvator arası (B)	14 (%18.9)
Ora serrata (C)	12 (%16.2)
Maküla ve maküla-ekvator (D)	10 (%13.5)
Maküla ekvator ve ora serrata (E)	17 (%22.9)
Maküla, maküla ekvator ve ora serrata (F)	10 (%13.5)

Tablo I: Tümör odaklarının yerleşimlerine göre dağılımı



Grafik I: Tümör odaklarının yerleşimlerine göre dağılımı

Tüm gözlerde ana tümörün optik sinire uzaklığı ortalama 3.06 ± 3.03 mm (0-10 mm) olarak tespit edildi.

Reese-Ellsworth sınıflamasına göre, 74 gözün 4 tanesi (% 5.40) grup I, 23 tanesi (% 31.08) grup II, 5 tanesi (% 6.75) grup III, 26 tanesi (% 35.13) grup IV ve 16 tanesi (% 21.62) grup V'ti (Tablo II ve Grafik II).

Göz içi evre	Göz sayısı
RE Grup I	4 (%5.40)
RE Grup II	23 (%31.08)
RE Grup III	5 (%6.75)
RE Grup IV	26 (%35.13)
RE Grup V	16 (%21.62)

Tablo II: Göz içi evreye göre dağılım (Reese-Ellsworth sınıflamasına göre)

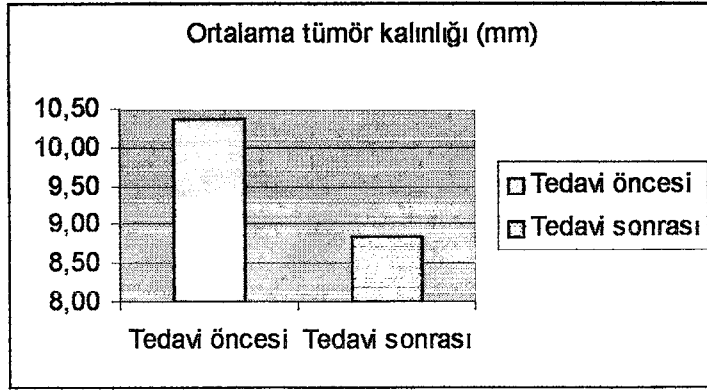


Grafik II: Göz içi evreye göre dağılım (Reese-Ellsworth sınıflamasına göre)

Tedavi öncesi 74 gözde ana tümör esas alınarak ölçülen ortalama tümör taban çapı, 10.37 ± 8.86 mm'ydi. Tedavi sonrası ortalama tümör taban çapı 5.31 ± 4.70 mm olarak tespit edildi. Tedavi öncesi ve sonrası tümör taban çapı arasındaki farktan dolayı, Wilcoxon testi uygulandı. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p < 0.001$). Tedavi sonrası tümör taban çapında ortalama % 48.8 azalma elde edildi (Tablo III ve Grafik III)

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Ortalama tümör taban çapı (mm)	10.37 ± 8.86	5.31 ± 4.70

Tablo III: Tedavi önce ve sonrası ortalama tümör taban çapı

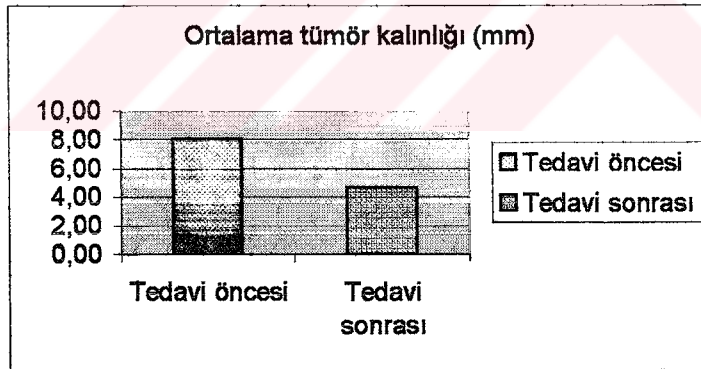


Grafik III: Tedavi önce ve sonrası ortalama tümör taban çapı

Tedavi öncesi ortalama tümör kalınlığı 8.06 ± 5.62 mm iken, tedavi sonrası ortalama tümör kalınlığı 4.68 ± 3.82 mm olarak bulundu. Tedavi önce ve sonrası tümör kalınlıkları arasındaki farktan dolayı, Wilcoxon testi uygulandı. Aradaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$). Tedavi sonrası tümör kalınlığında ortalama % 41.93 azalma elde edildi (Tablo IV ve Grafik IV).

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Ortalama tümör kalınlığı (mm)	8,06±5,62	4,68±3,82

Tablo IV: Tedavi önce ve sonrası ortalama tümör kalınlığı



Grafik IV: Tedavi önce ve sonrası ortalama tümör kalınlığı

Çalışmaya dahil edilen 74 gözün 63'ünde (% 85.14) retina altı tohumlanma izlenmezken, 11 gözde (% 14.86) retina altı tohumlanma tespit edildi. Olguların 62'sinde (% 83.78) vitreus tohumlarına rastlanmazken, 12 gözde (% 16.22) vitreus tohumlanması izlendi. Yine 74 gözün 24'ünde (% 32.43) retina altı sıvı mevcutken, 50'sinde (% 67.57) retina altı sıvı birikiminin olmadığı tespit edildi.

Olguların tümünde kemoterapi TTT öncesinde uygulanmıştı. Hastalara uygulanan ortalama kemoredüksiyon sayısı 6.33 ± 1.34 olarak bulundu. Altı olgu dışında olguların tümüne en az 6 kür kemoredüksiyon uygulandığı tespit edildi. Bu 6 olgudan 1'ine 3, 2'sine 4, 3'üne 5 kür kemoredüksiyon uygulanmıştı.

TTT öncesinde hastalara uygulanmış olan lokal tedaviler de değerlendirildi. Olguların hiç birine (% 0) daha önceden TTT uygulanmamıştı. Sadece 1 olguya (% 2.1) krioterapi, 1 olguya (% 2.1) laser ışık fotokoagülasyonu ve 1 olguya (% 2.1) plak radyoterapi uygulandığı izlenirken, 8 hastanın(% 16.7) da daha önceden dışsal ışın tedavisi aldığı tespit edildi.

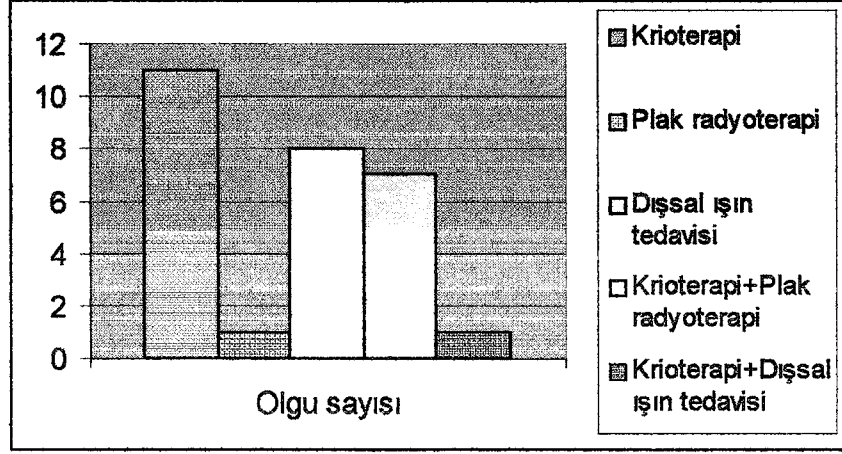
TTT, tüm olgularda indirekt oftalmoskopi yöntemiyle uygulandı ve yine tüm olgularda 1.2 mm'lik spot boyutu kullanıldı.

Hastalara uygulanan TTT seansları arasındaki süre, toplam TTT sayısı, uygulanan toplam TTT süreleri ve TTT gücü gözden geçirildi. Hastalara uygulanan ilk ve son TTT tarihleri arasındaki süre ortalama 5.90 ± 5.91 aydı. Ortalama TTT sayısı 3.05 ± 1.62 olup çalışma kapsamındaki olgulara en az 1, en fazla 7 kez TTT uygulanmıştı. Ortalama TTT süresi 13.9 ± 0.41 dakika olup her bir göze uygulanan TTT sürelerinin en az 1, en fazla 45 dakika olduğu belirlendi. Uygulanan ortalama TTT gücü 709.32 ± 97.6 mW ve kullanılan en düşük güç 500, en yüksek güç 1000 mW olarak bulundu.

Hastalara kemoredüksiyon ve TTT'ye ek olarak uygulanan krioterapi, plak radyoterapi ve dışsal ışın tedavisi gibi diğer tedaviler de gözden geçirildi. Kırk sekiz olgunun 28'ine(%58.3) ek tedavi uygulandı. Olguların 11'inde (% 39.3)sadece krioterapi, 1'inde sadece plak radyoterapi(%3.6), 8'inde dışsal ışın tedavisi(%28.6), 7'sinde krioterapi ve plak radyoterapi (% 25) ve 1'inde krioterapi ve dışsal ışın tedavisi(% 3.6) uygulandığı tespit edildi (Tablo V ve Grafik V).

Eşlik eden tedaviler	Olgu sayısı
Krioterapi	11 (%39.3)
Plak radyoterapi	1 (%3.6)
Dışsal ışın tedavisi	8 (%28.6)
Krioterapi+Plak radyoterapi	7 (%25)
Krioterapi+Dışsal ışın tedavisi	1 (%3.6)

TabloV: Eşlik eden tedavilerin dağılımı

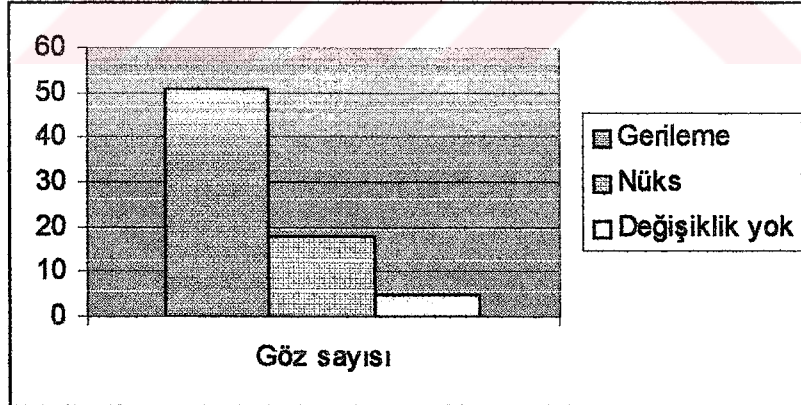


Grafik V: Eşlik eden tedavilerin dağılımı

Hastaların tedavi sonrası son durumları değerlendirildiğinde, 51 gözde (% 68.92) gerileme, 18 gözde (% 24.33) nüks tespit edilirken, 5 gözde (% 6.75) değişiklik izlenmedi. İlk muayenede subretinal tohumlanma tespit edilen 11 gözün 8'inde (% 72.8) retinal tümör ya da vitreus tohumlanması şeklinde nüks tespit edildi (Tablo VI ve Grafik VI).

Tedavi sonrası durum	Göz sayısı
Gerileme	51 (%68.92)
Nüks	18 (%24.33)
Değişiklik yok	5 (%6.75)

Tablo VI: Tedavi sonrası durum

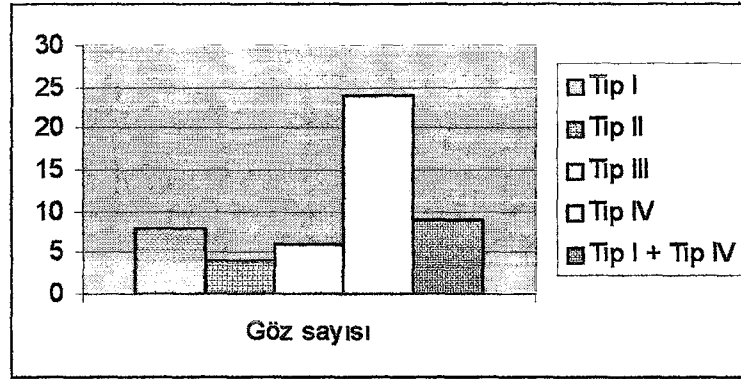


Tablo VI: Tedavi sonrası durum

Tedavi sonrası hastalarda izlenen gerileme şekilleri değerlendirildi. En sık tip IV gerileme şekli elde edildiği saptandı. Gerileme saptanan 51 gözün 8'inde (% 15.68) tip I, 4'ünde (% 7.84) tip II, 6'sında (% 11.76) tip III, 24'ünde (% 48) tip IV, 9'unda (% 17.65) tip I ve tip IV gerileme şeklinin birlikte geliştiği tespit edildi (Tablo VII ve Grafik VII).

Gerileme tipleri	Göz sayısı
Tip I	8 (%15.68)
Tip II	4 (%7.84)
Tip III	6 (%11.76)
Tip IV	24 (%48)
Tip I + Tip IV	9 (%17.65)

Tablo VII: Gerileme tiplerinin dağılımı



Grafik VII: Gerileme tiplerinin dağılımı

Nüks izlenen olgularda nükse kadar geçen süre ve nükse yönelik uygulanan tedavilere bakıldı. Nüks izlenene kadar geçen süre ortalama 9.47 ± 6.27 ay olarak bulundu. Nüks gelişen olguların 2 tanesinde bir tedavi henüz uygulanmamışken, 1 tanesinde plak radyoterapi, 4 tanesinde TTT ve krioterapi, 11 tanesinde enükleasyon uygulandı. Enükleasyon uygulanan olguların 1'ine enükleasyon öncesi dışsal ışın tedavisi uygulanmıştı.

Yetmiş dört gözden 11'i nüks nedeniyle olmak üzere 14'ü (% 29.2) enükleee edildi. Enükleasyona kadar geçen süre ortalama 9.43 ± 6.59 ay olarak tespit edildi.

Evre I,II ve III olgular erken; evre IV ve V olgular; geç olarak gruplandırılarak gerileme ve nüks açısından karşılaştırıldı. Erken evredeki olguların % 90.6'sında, geç evredeki olguların % 66.7'sinde gerileme; erken evredeki olguların % 9.4'ünde, geç evredeki olguların % 23.8'inde nüks tespit edildi, yine geç evredeki olguların % 9.5'inde değişiklik izlenmedi. Erken ve geç evredeki olgular arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı($p=0.06$), ancak bu durum evre arttıkça tedavi yanıtının azalması olarak yorumlandı.

TTT ve diğer tedaviler sonunda optik sinir ve foveolanın durumu da değerlendirildi. Altmış gözün 58'inde (% 96.67) optik sinir normalken, 2 gözde (% 3.33) optik sinirde atrofi geliştiği izlendi.

Yine foveola 60 gözün 36'sında (% 60) normalken, 24'ünde (% 40) foveolada tümör izdokusu olduğu saptandı. Hastalarda geçici retina kanamaları dışında TTT ile ilişkili bir komplikasyon izlenmedi.

Tüm olguların ortalama takip süresi 22.7 ± 9.63 ay (4-39 ay) olarak tespit edildi.



TARTIŞMA

Retinoblastom yüksek oranda tedavi edilebilir pediatrik kitlesel tümörlerden biri haline gelmiştir. Retinoblastomlu hastalarda hayatta kalma oranı son yıllarda % 90-95'lere kadar çıkmıştır. Hayatta kalma oranının artmasında en önemli faktör, erken tanının sağlanabilmesi ve bir çok yeni tedavi yönteminin gelişmesidir. Son yıllara kadar standart tedavi yöntemi, tek taraflı retinoblastom olgularında enükleasyon uygulanması, iki taraflı olgularda ise, daha ileri evredeki göze enükleasyon, diğer göze ise dışsal ışın tedavisi uygulanması şeklindeydi. Birincil enükleasyon ile tek taraflı retinoblastom olgularında % 92 kür elde edilmekteyse de, göz kaybı istenmeyen bir durumdur. Dışsal ışın tedavisi ile de, kirpik kaybı, kuru göz, katarakt, radyasyon retinopatisi, optik nöropati, orbita kemik gelişiminde bozulma ve en önemlisi uzun dönemde radyasyon bölgesi ya da diğer bölgelerde ikincil kanser gelişimi riskinin artmasıdır. Dışsal ışın tedavisi uygulanan iki taraflı retinoblastomlu hastalarda(Rb-1 germinal mutasyonu taşıyan olgularda) radyasyon uygulanan bölgelerde otuzlu yaşlarda ikincil kanser gelişme riski % 35 artmaktadır. Retinoblastomun standart tedavisini oluşturan enükleasyon ve dışsal ışın tedavisinin yerine bu önemli komplikasyonlar nedeniyle lokal tedavi yöntemlerinin kullanılması ön görülmektedir(3,14,20,23,32,40,43). Ancak uzun süreli izlemde kemoterapinin yol açabileceği komplikasyonlar bilinmemektedir.

Retinoblastomda kemoterapi ilk kez 1953'te uygulanmıştır. Başlangıçta, orbita invazyonu,optik sinir tutulumu, merkezi sinir sistemi ve diğer uzak organ metastazları gibi göz dışı retinoblastomlarda tercih edilmiştir. Son yıllara kadar, göz içi retinoblastomun sistemik kemoterapiye yanıtının tutarsız olması nedeniyle tedavide kullanılmamaktaydı. 1991'de White göz içi retinoblastomda kemoterapinin diğer lokal tedavi yöntemlerinin etkinliğini arttıracakını vurgulamış, 1996 yılında ise, Shields ve arkadaşları, Kingston ve arkadaşları, Murphree ve arkadaşları ile Gallie ve arkadaşları göz içi retinoblastom tedavisinde kemoterapi uygulayarak başarılı sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir(8,14,23,31,32,34,35,38).

Göz içi retinoblastomda sistemik kemoterapi uygulanmasından sonra tümör hacminde küçülme sağlanmaktadır. Bu tedavi yöntemi kemoredüksiyon tedavisi olarak bilinmektedir. İlk kez 1976'da Campinchi ve arkadaşları, enükleasyon ya da radyoterapi öncesi siklofosfamid ve vinkristin ile retinoblastom büyüklüğünü azaltmak suretiyle kemoredüksiyon kavramını gündeme getirmişlerdir. Günümüzde kemoredüksiyon tedavisinde vinkristin, etoposid ve karboplatin kombinasyonu tercih edilmektedir(23). Tümör hücre ölümüne yol açan sitotoksik seviyelerde lokal sıcaklık artışı

sağlamak üzere dokulara ısı verilmesini sağlayan bir yöntem olan termoterapi, etkin lokal tedavi seçenekleri içinde yer almaktadır. Termoterapi radyoterapi ya da kemoterapiyle birlikte ya da tek başına, küçük ve orta büyüklükteki cilt ve uvea malign melanomları, yüzeysel baş ve boyun kanserleri ve meme karsinomlarının tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Hücre nekrozu oluşturacak seviyede ısı odaklanması esasına dayanan termoterapide ideal doku sıcaklığının, tek başına uygulandığında 45 °C - 60 °C, kemoterapi ya da radyoterapiyle uygulandığında 42 °C - 44 °C arasında olduğu bildirilmiştir(28).

Retinoblastom tedavisinde termoterapi aslında çok yeni bir kavram değildir. 1982’de Lagendijk tarafından tasarlanan bir mikrodalga aplikatörle, retina yüzeyinde 43°C - 45°C, lenste ise, 39 °C olacak şekilde ısı dağılımı sağlanmıştır. Kaneko, yerel kemoterapiyle birlikte Lagendijk mikrodalga aplikatörüyle başarı sağlanan birkaç olgu bildirmiştir(28).

90’lı yılların sonuna kadar, birçok merkezde kullanılmasına rağmen TTT ile ilgili tedavi değişkenleri, tedavi başarısızlığındaki riskler ya da yan etkilerin değerlendirildiği detaylı araştırmalar yapılmamıştı. Shields ve arkadaşları, TTT ile tedavi edilen, ortalama tümör taban çapı 3.0 mm ve tümör kalınlığı 2.0 mm olan 188 tümörde tedavi sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Tümörlerin % 85.6’sında tam gerileme, % 14.4’ünde ise, nüks geliştiğini bildirmişlerdir. Tümör büyüklüğü arttıkça daha büyük enerji ve daha uzun süre gerekli olmaktadır(28). Bizim çalışmamızda ise, hiçbir olguya birincil olarak TTT uygulanmadı, kemoredüksiyon sonrası yerel tedavi yöntemi olarak TTT tercih edildi. Tümör taban çapı ve kalınlığında tedavi ile sağlanan değişim, nüks ve enükleasyon oranları araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 48 olgu ortalama 22.4 ay takip edildi. Tedavi öncesi ortalama tümör taban çapı(ana tümör taban çapı esas alındığında), 10.3 ± 8.86 mm, ortalama tümör kalınlığı ise, 8.06 ± 5.62 mm’ydi. Ortalama 6.33 kür kemoredüksiyon tedavisini takiben ortalama 3.05 seans TTT uygulandı. Tedavi sonrası ortalama tümör taban çapı, 5.31 ± 4.70 mm, sonuç tümör kalınlığı ise 4.68 ± 3.82 mm olarak bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası tümör taban çapı ve genişlikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tedavi sonrası tümör taban çapında % 48.4, ortalama tümör kalınlığında % 41.9 oranında azalma izlendi. Shields ve arkadaşları, 20 olgunun 31 gözünde 2 kür kemoredüksiyon tedavisinden sonra, ortalama tümör taban çapında % 35, ortalama tümör kalınlığında % 49 azalma tespit etmişlerdir(32). Greenwald ve arkadaşları da, 6 olgunun 11 gözünde yaptıkları bir çalışmada 2 kür kemoredüksiyon tedavisinden sonra ortalama tümör taban çapında % 55 ve ortalama tümör taban kalınlığında % 32 azalma elde ettiklerini bildirmişlerdir(39).

Çalışmaya dahil edilen 74 gözün 32 tanesi (% 43.3) erken, 42 tanesi (% 56.7) geç evre retinoblastom olarak kabul edildi. Erken(evre I,II,III) ve geç(evre IV,V) evredeki olgular arasında ortalama tümör taban çapı ve kalınlıklarında elde edilen azalma açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi($p > 0.05$). Tüm evrelerdeki olgularda kemoredüksiyon ve TTT tedavisi ile ortalama tümör taban çapı ve kalınlığında azalma olduğu izlendi. Ortalama 20.5 ay takip süresince erken evredeki retinoblastomlu olguların hiç birinde enükleasyona gerek duyulmazken, ortalama 20 aylık takip süresince geç evredeki gözlerin % 33'ünde (14) enükleasyon yapılması gerekli olmuştur. Nenadov Beck ve arkadaşları, evre I ile III arasındaki 21 hastanın 15'inde(% 71.4) sadece kemoterapi ve yerel tedavi ile tam yanıt elde ettiklerini, buna karşılık evre IV ve V retinoblastomu olan 6 olguda bu tedavinin yetersiz olduğunu ve dışsal ışın tedavisi ve/veya enükleasyona gerek duyulduğunu bildirmişlerdir. Hastalığın evresine göre oluşturulan iki hasta grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p < 0.0001$). On beş gözün evre I ile III arasında ve 1 gözün evre V olduğu 19 hastanın 13 tanesinde(% 68.4) dışsal ışın tedavisinden kaçınılırken, 5 hastanın sadece 2'sinde (% 40) enükleasyondan kaçınılmıştır. Kemoterapi ve yoğun yerel tedaviyle evre I ile III retinoblastomlu olguların büyük bir kısmında, dışsal ışın tedavisine gerek duyulmaksızın etkin tedavinin sağlanabildiği, böylece uzun dönemdeki sekel riskinin azaldığı, buna karşılık evre IV ve V retinoblastomlu hastalarda kemoterapi ve yerel tedavinin tümör kontrolünü sağlamada yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır(43). Gündüz ve arkadaşları, Reese-Ellsworth grup V retinoblastomlu hastalarda kemoredüksiyon sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen 27 gözden 16'sına 2 kür, 11'ine 6 kür kemoredüksiyon uygulanmıştır. İki kür kemoredüksiyon tedavisi uygulanan gruptaki gözlerin % 75'inde(12 göz), 6 kür kemoredüksiyon grubundaki hastaların % 36'sında(4 göz) dışsal ışın tedavisine ihtiyaç duyulmuştur. İki grup arasında dışsal ışın tedavisine gerek duyulması açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Sadece iki kür kemoredüksiyon uygulanan gözlerin tümüne, 2 kür kemoredüksiyon ve dışsal ışın tedavisi uygulanan gözlerin % 25'ine sonuçta enükleasyon uygulanmıştır. Sadece 6 kür kemoredüksiyon uygulanan gözlerin, % 29'una, 6 kür kemoredüksiyon ve dışsal ışın tedavisi uygulanan gözlerin ise, % 25'ine enükleasyon uygulanmıştır. Sadece 2 kür kemoredüksiyon uygulanan grup dışında diğer 3 grup arasında göz korunma oranları açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır. Böylece, Reese-Ellsworth grup V retinoblastomda dışsal ışın tedavisi uygulanmadan, 6 kür kemoredüksiyon ve yerel tedavinin tümör kontrolünü sağlayabileceği bildirilmiştir. Yine grup V retinoblastomda 6 kür kemoredüksiyon tedavisinin, 2 kür kemoredüksiyon tedavisinden daha etkin olduğu da vurgulanmıştır(3).

Retinoblastomlu 103 hastanın 158 gözünün dahil edildiği başka bir çalışmada, 6 kür kemoredüksiyon ve lokal tedavi yöntemlerinin uygulanmasını takiben 5 yıl içinde Reese-Ellsworth

sınıflamasına göre grup I-IV gözlerin % 10'u ve grup V gözlerin % 47'sinde dışsal ışın tedavisine gerek duyulduğu, enükleasyonun ise yine 5 yıl içinde grup I-IV gözlerin % 15'inde, grup V gözlerin ise % 53'ünde uygulandığı bildirilmiştir(42).

Bu çalışmada ilk muayenede retina altı tohumlanma saptanan 11 gözün 8'inde (% 72.7) ortalama 9 ay içinde retina tümörü ya da vitreus tohumlanması şeklinde tümör nüksü tespit edildi. Shields ve arkadaşları da, ilk muayenede retina altı tohumlanma izlenen 71 gözün % 53'ünde ilk 1 yıl içinde, % 62'sinde 3 yıl içinde retina altı nüks geliştirdiklerini, nüks oranının 5 yıl içinde artmadığını izlemiş ve ilk muayenede retina altı tohumlanma saptanan gözlerin retina tümörü ve vitreus tohumlanması açısından risk taşıdığını bildirmişlerdir. Yine Shields ve arkadaşları aynı çalışmada tanı yaşı 12 aydan küçük ve tümör taban çapı 15 mm'nin altında olan olgularda retina altı tohumlanma riskinin arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada da, başlangıç tümör taban çapı 15 mm'den büyük olan 10 olgunun 6'sında (% 60) nüks izlendi, ancak bu olguların ortalama tanı yaşı 23 aydı(3-60 ay). Bu nüks oranları nedeniyle kemoredüksiyonla tedavi edilen retinoblastomlu hastaların yakın takip altında olması gerektiği vurgulanmaktadır(44).

SONUÇ

Sonuç olarak, göz içi retinoblastomlu uygun olgularda kemoredüksiyon ve transpupiller termoterapi, etkin ve güvenilir bir yöntemdir. Kemoredüksiyon ile tümör hacminde küçülme elde edildikten sonra, lokal tümör kontrolünün sağlanmasında transpupiller termoterapi tercih edilebilir. Uygun hasta seçimi, bu tedavinin etkinliği ve güvenilirliğini artırırken, komplikasyon olasılığını da azaltmaktadır. Ancak başlangıçta vitreus ve retina altı tohumlanma izlenen gözlerde nüks oranı daha yüksek olup nüks gelişen olgularda ve ileri evredeki tümörlerde, standart tedavi yöntemleri olan enükleasyon ve dışsal ışın tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır. Nüks olasılığı nedeniyle transpupiller termoterapi uygulanan olguların sık aralıklarla muayene edilmesi gerekmektedir.



ÖZET

Bu çalışmada göz içi retinoblastomlu olgularda, kemoredüksiyon tedavisi ile birlikte lokal tedavi yöntemlerinden biri olan transpupiller termoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya Kasım 1998-Mart 2002 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji biriminde retinoblastom tanısı alarak kemoredüksiyon tedavisi ve takiben transpupiller termoterapi uygulanan 48 olgunun 74 gözü dahil edildi. Hasta kayıtları yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve tümörün lateralite durumu açısından gözden geçirildi. İlk tanı ve tedavi sırasında hastalar ayda bir genel anestezi altında muayene edildiler. Fundus muayenesinde her bir gözdeki tümör odağı sayısı, tümörlerin yerleştiği bölge, ana tümörün taban çapı, kalınlığı ve optik sinire uzaklığı, retina altı tohumlanma, vitreus tohumlanması ve retina altı sıvı olup olmadığı kaydedildi. Tüm olguların evrelendirilmesi Reese-Ellsworth sınıflamasına göre yapıldı.

Retinoblastom tanısı kesinleşen olguların pediatrik onkoloji bölümü tarafından sistemik muayene ve tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği, beyin omurilik sıvısı incelemeleri, orbita ve beyin magnetik rezonans görüntülemeleri yapıldı. Aktif enfeksiyonu olmayıp beyaz küresi yeterli olan hastalara kemoterapi başlandı. Sistemik metastazı olmayan olguların toplam 6 kürden oluşan kemoredüksiyon programına alınması planlandı. Kemoredüksiyonda vinkristin, etoposid, karboplatinden oluşan üçlü kemoterapi, 1'er ay ara ile uygulandı. Her kür sonrası genel anestezi altında muayene yapıldı.

İki kür kemoredüksiyonu takiben olgulara transpupiller termoterapi (TTT) uygulandı. Tüm olgularda her göz için uygulanan TTT'ler arasındaki süre, toplam TTT sayısı, toplam TTT süresi, TTT gücü ve kullanılan spot büyüklüğü kaydedildi. TTT tüm hastalarda indirekt oftalmoskop aracılığıyla uygulandı. Tüm olgular TTT sonrası ilk ayda muayene edilerek tedavi yanıtları ve komplikasyonlar değerlendirildi.

Çalışmaya 22'si kız, 26'sı erkek olmak üzere 48 retinoblastomlu olgu dahil edildi. Olguların 14'ü tek, 34'ü iki taraflıydı. İki taraflı 34 olgudan 8 tanesinin birer gözüne daha önceden enükleasyon uygulandığı için çalışmaya 74 göz alındı. Hastaların ortalama tanı konma yaşları 16.12 ay olup olguların % 16.7'si ailesel, % 83.3'ü sporadikti. Yetmiş dört gözde toplam 156 tümör odağı mevcut olup göz başına tümör odağı sayısı 2.1(1-7) olarak tespit edildi. Tümörler 11 gözde (% 14.8) sadece maküler, 14 gözde (% 18.9) sadece maküla-ekvator arası, 12 gözde (% 16.2) sadece ora serratada, 10

gözde (% 13.5) maküla ve maküla-ekvator arası, 17 gözde maküla-ekvator arası ve ora serrata ve 10 gözde (% 13.5) maküler, maküla-ekvator arası ve ora serratada yerleşmişti. Reese-Ellsworth sınıflamasına göre, 74 gözün 4 tanesi (% 5.40) grup I, 23 tanesi (% 31.08) grup II, 5 tanesi (% 6.75) grup III, 26 tanesi (% 35.13) grup IV ve 16 tanesi (% 21.62) grup V olarak sınıflandırıldı. Tüm olguların ortalama takip süresi 22.7 aydı(4-39 ay).

Hastalara ortalama 6.33 kür kemoredüksiyon uygulandı. Hastalara uygulanan ilk ve son TTT tarihleri arasındaki süre ortalama 5.9 aydı. Ortalama TTT sayısı 3 ve ortalama TTT süresi 13.9 dakikaydı(1-45). Uygulanan ortalama TTT gücü 710 mW(500-1000) olarak bulundu.

Tedavi sonrası tümör taban çapında ortalama % 48.44 azalma elde edilirken, tümör kalınlığında ortalama % 41.93 azalma elde edildi. Hastaların tedavi sonrası son durumları değerlendirildiğinde, 51 gözde (% 68.92) gerileme, 18 gözde (% 24.33) nüks tespit edilirken, 5 gözde (% 6.75) değişiklik izlenmedi. En sık tip IV gerileme şekli elde edildiği saptandı. Gerileme saptanan 51 gözün 8'inde (% 15.68) tip I, 4'ünde (% 7.84) tip II, 6'sında (% 11.76) tip III, 24'ünde (% 48) tip IV, 9'unda (% 17.65) tip I ve tip IV gerileme şeklinin birlikte geliştiği tespit edildi. Nükse kadar geçen süre ortalama 9.47 ay olarak bulundu. Nüks gelişen olguların 2 tanesinde bir tedavi henüz uygulanmamışken, 1 tanesinde plak radyoterapi, 4 tanesinde TTT ve krioterapi, 11 tanesinde enükleasyon uygulandı. Enükleasyon uygulanan olguların 1'ine enükleasyon öncesi dışsal ışın tedavisi uygulanmıştı. Yetmiş dört gözden 11'i nüks nedeniyle olmak üzere 14'ü (% 29.2) enükle edildi. Enükleasyona kadar geçen süre ortalama 9.43 ± 6.59 ay olarak tespit edildi.

Sonuç olarak göz içi retinoblastomda, kemoredüksiyon sonrası transpupiller termoterapi lokal tümör kontrolünün sağlanmasında etkin bir yöntem olmakla birlikte, özellikle başlangıçta vitreus ya da retina altı tohumlanma izlenen olgularda nüks oranı daha yüksek olmaktadır. Enükleasyon, nüks tümörler ve ileri evredeki tümörlerde göz önünde tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

- 1-) Uusitalo M, Wheeler S, O'Brien JM: New Approaches in the Clinical Management of Retinoblastoma. Ocular Oncology. Ophthalmology Clinics of North America 1999; 12: 255-264
- 2-) Shields JA, Shields CL. Atlas of Intraocular Tumors. Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 1999; 208-231
- 3-) 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
- 4-) Ellsworth RM, Boxrud CA, Retinoblastoma – Duane's Ophthalmology, Vol 3, Chapter 35. Lippincott 1995
- 5-) Augsburger JJ, Bornfeld N, Giblin M, Retinoblastoma. Ophthalmology Yanoff M, Duker JS. Chapter 9; Intraocular tumors, 2; Malignant intraocular tumors – Retinoblastoma. Mosby 1998
- 6-) Grossniklaus HE, Brown HH, Glasgow BJ, Murray TG, Shetlar DJ, Wilson DJ, Isernhagen RD, Basic and Clinical Science Course 1999-2000, American Academy of Ophthalmology, Section 4; Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors
- 7-) İlhan Günalp, Yasemin Arslan, Kaan Gündüz. Retinoblastom-I: Tanı ve Klinik Özellikler; Medical Network Oftalmoloji 1995; 4: 350-356
- 8-) İlhan Günalp, Yasemin Arslan, Kaan Gündüz. Retinoblastom-II: Tedavi Özellikleri ve Prognoz. Medical Network Oftalmoloji 1995; 4; 357-364
- 9-) Nazmiye Erol, Esra Erden, Kaan Gündüz, İlhan Günalp, Retinoblastomda Primer Kemoreduksiyondan Sonra Görülen Histopatolojik Değişiklikler. Türk Oftalmoloji Gazetesi, Temmuz-Ağustos 2002; Vol. XXXII, 4: 532-538
- 10-) Kaan Gündüz, Tek Taraflı Retinoblastomda Kemoreduksiyon Tedavisi Sonuçları. Medical Network Oftalmoloji 2000; 7: 316-320
- 11-) Shields JA, Shields CA, Donoso LA, Wolfgang EL, Surgical Review. Changing Concepts in the Management of Retinoblastoma. Ophthalmic Surgery 1990; 21: 71-76
- 12-) Shields CL, Shields JA, De Potter P. New Treatment Modalities for Retinoblastoma. Current Opinion in Ophthalmology 1996; 7: 20-26
- 13-) Shields CL, Shields JA, Needle M, De Potter P, Kherterpal S, Hamada A, Meadows AT: Combined Chemoreduction and Adjuvant Treatment for Intraocular Retinoblastoma . Ophthalmology 1997; 104. 2101-2111
- 14-) Bhisitkul RB, Mukai S. Emerging Chemotherapeutic Strategies in the Management of Intraocular Retinoblastoma. Int Ophthalmol Clin 1997; 37(4): 201-215

- 15-) Amendola BE, Lamm FR, Markoe AM, Karlsson UL, Shiels JA, Shields CL, Augsburger, Brady LW, Woodleigh R, Miller C. Radiotherapy of Retinoblastoma. A Review of 63 Children Treated With Different Irradiation Techniques. *Cancer* 1990; 66: 21-26
- 16-) 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. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39: 3-13
- 17-) Scott IU, Murray TG, Feuer WJ, Quill KV, Markoe AM, Ling S, Roth DB, O'Brien JM. External Beam Radiotherapy in retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 766-770
- 18-) Hernandez JC, Brady LW, Shields JA, Shields CL, Potter PD, Karlsson UL, Markoe AM, Amendola BE, Singh A. External Beam Radiotherapy for Retinoblastoma: Results, Patterns of Failure and A Proposal for Treatment Guidelines. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 35: 125-132
- 19-) Blach LE, McCormick B, Abramson DH. External Beam Radiation Therapy and Retinoblastoma: Long-term results in the Comparison of Two Techniques. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1996; 35: 45-51
- 20-) Abramson DH, Frank CM. Second Nonocular Tumors in Survivors of Bilateral retinoblastoma. A Possible Age Effect on Radiation Related Risk. *Ophthalmology* 1998, 105: 573-580
- 21-) Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. Incidence of Second Neoplasm in retinoblastoma With Bilateral Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1988; 95: 1583-1587
- 22-) Mohny BG, Robertson DM, Schomberg PJ, Hodge DO. Second Nonocular Tumors in Survivors of Heritable Retinoblastoma and Prior Radiation Therapy. *American Journal of Ophthalmology* 1998; 126: 169-277
- 23-) Finger PT, Czechowska G, Demirci H, Rausen A. Chemotherapy for Retinoblastoma, a Current Topic. *Drugs* 1999; 58(6): 983-996
- 24-) 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: 216-224
- 25-) Freire JE, Potter PD, Brady LW, Longton WA. Brachytherapy in Primary Ocular Tumors. *Semin Surg Oncol* 1997; 13: 167-176
- 26-) Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The Role of Cryotherapy in the Management of Retinoblastoma. *American Journal of Ophthalmology* 1989; 108: 260-264
- 27-) Shields JA, Shields CL, Parsons H, Giblin ME. The Role of Photocoagulation in the Management of Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 205-208
- 28-) Shields CL, Santos MCM, Diniz V, Gündüz K, Mercado G, Cater JR, Shields JA. Thermotherapy for Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 885-893

- 29-)** Ip M, Kroll A, Reichel E. Transpupillary Thermotherapy. *Semin Ophthalmol* 1999 Mar; 14(1): 11-18
- 30-)** Lueder GT, Goyal R. Visual Function After Laser Hyperthermia and Chemotherapy for Macular Retinoblastoma. *American Journal of Ophthalmology* 1996; 121: 582-584
- 31-)** White L. Chemotherapy In Retinoblastoma: Current Status and Future Directions. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1991; 13(2): 189-201
- 32-)** Shields CA, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the Initial Management of Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1330-1338
- 33-)** Ferris FL, Chew EY. A New Era for The Treatment of Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1412
- 34-)** Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, Parker R, Reed E, Gomer CJ. Chemotherapy Plus Local Treatment in the Management of Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1348-1356
- 35-)** Kingston JE, Hungerford, Madreperla SA, Plowman PN. Results of Combined Chemotherapy and Radiotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1339-1343
- 36-)** 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. *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82: 1154-1158
- 37-)** Shields CL, Shields JA, Needle M, De Potter P, Kheterpal S, Hamada A, Meadows AT. Combined Chemoreduction and Adjuvant Treatment for Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 2101-2111
- 38-)** Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, Ling V, Chan HSL. Chemotherapy With Focal Therapy Can Cure Intraocular Retinoblastoma Without Radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1321-1328
- 39-)** Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of Intraocular Retinoblastoma With Carboplatin and Etoposide Chemotherapy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1989-1997
- 40-)** Bechrakis NE, Bornfeld N, Schueler A, Coupland SE, Henze G, Foerster MH. Clinicopathologic Features of Retinoblastoma After Primary Chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 887-893
- 41-)** Desmettre T, Maurage CA, Mordon S. Heat Shock Protein Hyperexpression on Chorioretinal Layers After Transpupillary Thermotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 2976-2980
- 42-)** 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

43-) Nenadov Beck M, 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 18: 2881-2887. 2000 by American Society of Clinical Oncology

44-) 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: 460-464

45-) Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, Levy C, Bours D, Asselain B, Vedrenne J, Zucker JM, Desjardins L. Chemothermotherapy in the Management of Retinoblastoma. Ophthalmology 2002 Jun; 109(6): 1130-1136

46-) Nelson SC, Friedman HS, Djang WT et al. Succesful Therapy for Trilateral Retinoblastoma. Am J Ophthalmol 1992; 114: 23-29

47-) Paulino AC. Trilateral Retinoblastoma is the Location of the Intracranial Tumor Important? American Cancer Society 1999; 86: 135-141

48-) 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