



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

RETİNOBLASTOMDA İNTRA-ARTERİYEL KEMOTERAPİ
(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Burak TANYILDIZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Samuray TUNCER

İSTANBUL - 2014

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimlerini bizlere sabır ve özveri ile aktaran çok değerli hocalarım Sayın Prof.Dr. Koray Akarçay'a, Prof.Dr. Nilüfer Alparslan'a, Prof.Dr. Belgin İZGİ'ye, Prof.Dr. Nur KIR'a, Prof.Dr. İlknur TUĞAL TUTKUN'a, Prof.Dr. Nilüfer GÖZÜM'e, Prof.Dr. Acun GEZER'e, Doç.Dr. Barış YENİAD'a, emekli hocalarımızdan Sayın Prof.Dr. Ahmet GÜCÜKOĞLU'na, Prof.Dr. Lale KÖZER BİLGİN'e, Prof. Dr. Tunç OVALI'ya, uzmanlarımız Uzm.Dr. Zafer CEBECİ'ye, Uzm.Dr. Şerife CANTÜRK BAYRAKTAR'a ve Uzm.Dr. Merih ORAY'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Çalışma azmi ve disipliniyle örnek aldığım, bilimsel yayın yapma konusunda becerimi geliştiren ve destekleyen, tezimin oluşumunda, yönlendirilmesinde ve yazılmasında yardımını hiç esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim Sayın hocam Doç.Dr. Samuray TUNCER'e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına; hayatım boyunca bana maddi ve manevi her türlü desteği veren aileme ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Ayşe TANYILDIZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Burak TANYILDIZ

İstanbul-2014

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
GRAFİK LİSTESİ	vi
RESİM LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
SUMMARY	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 TARİHÇE	3
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3 GENETİK	4
2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER	5
2.4.1 Tanısal Yaklaşım	6
2.4.1.1 Hikaye	6
2.4.1.2 Biyomikroskopik Muayene	7
2.4.1.3 Göz İçi Basıncı Ölçümü	7
2.4.1.4 İndirekt Oftalmoskopi	7
2.4.2 Tümörün Gelişim Paternleri	8
2.4.2.1 Ekzofitik Retinoblastom	8
2.4.2.2 Endofitik Retinoblastom	8
2.4.2.3 Diffüz İnfiltran Retinoblastom	8
2.4.2.4 Atipik Varyantlar	9
2.4.2.4.1 Kaviter Retinoblastom	9
2.4.2.4.2 Anterior Retinoblastom	9
2.4.2.4.3 Neovasküler Glokom	10
2.4.2.4.4 Orbital Selülit	10
2.4.2.4.5 Ftizis Bulbi	10

2.4.2.4.6 Spontan Regrese Retinoblastom	10
2.5 GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ	11
2.5.1 Retcam	11
2.5.2 Fluorescein Anjiyografi	11
2.5.3 Ultrasonografi	12
2.5.4 Optik Koherens Tomografi	12
2.5.5 Bilgisayarlı Tomografi	12
2.5.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme	13
2.6 EVRELEME	13
2.7 AYIRICI TANI	16
2.8 TEDAVİ	16
2.8.1 Kemoterapi	17
2.8.1.1 Sistemik Kemoterapi / Kemoredüksiyon	17
2.8.1.2 Lokal Kemoterapi	18
2.8.1.3 İntra-arteriyel Kemoterapi (Kemocerrahi)	18
2.8.1.3.1 İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulama Tekniği	19
2.8.1.3.2 İntra-arteriyel Kemoterapide Kullanılan İlaçlar	20
2.8.1.3.3 Tekniğin Avantaj ve Dezavantajları	20
2.8.1.3.4 İntra-arteriyel Kemoterapinin Yan Etkileri	21
2.8.2 Lokal Adjuvan Terapi	21
2.8.2.1 Laser fotokoagülasyon	21
2.8.2.2 Transpupiller Termoterapi	22
2.8.2.3 Kriyoterapi	23
2.8.3 Radyoterapi	24
2.8.3.1 Radyoaktif Plak Tedavisi (Brakiterapi)	24
2.8.3.2 Dışsal Radyoterapi	24
2.8.4 Enükleasyon	24
2.8.5 Egzanterasyon	25

3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1 HASTA GRUBU	26
3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	26
3.3 GİRİŞİM VE TEDAVİ TEKNİĞİ	26
3.4 HASTA DEĞERLENDİRİLMESİ VE TAKİBİ	27
4. BULGULAR	29
4.1 OLGU SUNUMLARI	40
5. TARTIŞMA	42
KAYNAKLAR	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. : Reese-Ellsworth Evrelemesi (1960)	14
Tablo 2.2. : Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında Hastaların Gruplandırılması	14
Tablo 2.3. : Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında Gözlerin Gruplandırılması	15
Tablo 2.4. : İntra-arteriyel Kemoterapiye Bağlı Yan Etkiler	21
Tablo 4.1. : Hastaların gruplara göre glob kurtarma oranları	32
Tablo 4.2. : Primer İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastaların (Grup 1) Demografik Özellikleri ve Tedavi Öncesi Tümör Özellikleri	33
Tablo 4.3. : Primer İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastaların (Grup 1) Tedavi Sonrası Tümör Özellikleri	34
Tablo 4.4. : Sekonder İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastaların (Grup 2) Demografik Özellikleri ve Tedavi Öncesi Tümör Özellikleri	37
Tablo 4.5. : Sekonder İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastaların (Grup 2) Tedavi Sonrası Tümör Özellikleri	38
Tablo 4.6. : Primer (Grup 1) ve Sekonder (Grup 2) Olarak İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Görülen Komplikasyonlar	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. : James Wardrop tarafından yapılan tarihsel çizimde göz dışı yayılım gösteren retinoblastomlu bir olgu görülmektedir. 3

GRAFİK LİSTESİ

- Grafik 4.1.** : Hastaların cinsiyete göre dağılımı 29
- Grafik 4.2.** : Grup 1 ve Grup 2'deki gözlerin Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasına göre dağılımı 30

RESİM LİSTESİ

Resim 2.1. : Arka kutupta yerleşen retinoblastoma bağlı lökokori	6
Resim 2.2. : Retinoblastomun büyüme paternleri	9
Resim 2.3. : Kaviter retinoblastom	10
Resim 2.4. : Retinoblastomun B-scan ultrasonografideki görüntüsü	12
Resim 2.5. : Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması'na göre tümörlerde grup tayini	15
Resim 2.6. : İntra-arteriyel kemoterapi prosedürü ve tedavi edilen bir olgunun Retcam görüntüleri	22
Resim 2.7. : Retinoblastomlu bir olguya TTT uygulanırken	23
Resim 2.8. : Retinoblastomlu bir olguya kriyoterapi uygulanırken	23
Resim 4.1. : Primer intra-arteriyel kemoterapi uygulanan retinoblastomlu hastaların fundus görüntülemesi	40
Resim 4.2. : Sekonder olarak intra-arteriyel kemoterapi uygulanan retinoblastomlu bir hastanın fundus görüntülemesi	41

KISALTMALAR

BT: Bilgisayarlı Tomografi

B: Bilateral

E: Erkek

ICRB: International Classification of Retinoblastoma (Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması)

IU: International Unit (Uluslararası birim)

İAK: İntra-arteriyel kemoterapi

İv: İntravitreal

İVK: İntravenöz kemoterapi

K: Kız

M: Melfalan

mm: milimetre

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

N: Normal

OD: Sağ göz

OS: Sol göz

p.ç. : Papilla çapı

PR: Parsiyel regresyon

Rb: Retinoblastom

RD: Retina dekolmanı

Rek: Rekürrens

T: Topotekan

TR: Tam regresyon

TTT: Transpupiller termoterapi

SRS: Subretinal seedler (tümör tohumları)

U: Unilateral

USG: Ultrasonografi

VİK: Vitreus içi kanama

VS: Vitreus içi seedler (tümör tohumları)

RETİNOBLASTOMDA İNTRA-ARTERİYEL KEMOTERAPİ

ÖZET

Amaç: Göz içi ileri evre retinoblastomda intra-arteriyel kemoterapi tedavisinin etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2011 ile Nisan 2014 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Oküler Onkoloji Servisi'nde retinoblastom tanısı ile intra-arteriyel kemoterapi uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastalar iki gruba ayrıldı. İntra-arteriyel kemoterapi öncesi herhangi bir tedavi almamış hastalar Grup 1; sistemik kemoterapi ve lokal adjuvan tedaviler (kriyoterapi, transpupiller termoterapi, brakiterapi) alan hastalar Grup 2 olarak belirlendi. İki grubun göz korunma oranları ve tedavi sonucu gelişen komplikasyonlar incelendi.

Bulgular: Çalışmaya 26 hastanın 29 gözü dahil edildi. Primer olarak tedavi edilen grupta (Grup 1) 16 hastanın 18 gözü; sekonder olarak tedavi edilen grupta (Grup 2) 10 hastanın 11 gözü bulunmaktaydı. Grup 1'de hastaların yaşı 6-55 ay (median, 13 ay); Grup 2'de hastaların yaşı 12-52 ay (median 26.5) arasında değişmekteydi. Ortalama takip süresi Grup 1'de 19 ay, Grup 2'de 27 aydı. Grup 1'de 56 girişimden 55'i başarılı olurken (%98); Grup 2'de 25 işlemde 23'ü (%92) başarılı sonuçlandı. Grup 1'de kapak ödemi (n=11, %20), ptozis (n=6, %11), alında hiperpigmentasyon (n=2, %4); Grup 2'de kapak ödemi (n=4, %17), ptozis (n=1, %4), alında hiperpigmentasyon (n=1, %4) girişim ile ilişkili başlıca komplikasyonlardı. Koryoretinal atrofi Grup 1'de 8 gözde (%48), Grup 2'de 4 gözde (%40) gözlemlendi. Tedavi sonrası enükleasyondan korunma oranları Grup 1'de %65, Grup 2'de ise %30 bulundu.

Sonuç: İntra-arteriyel kemoterapi ileri evre göz içi retinoblastomda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. Çalışmamızda, göz koruma oranları primer intra-arteriyel kemoterapi uygulanan hastalarda (Grup1) sekonder olarak tedavi edilenlere (Grup 2) kıyasla belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY FOR RETINOBLASTOMA

SUMMARY

Purpose: To investigate the effectiveness of intra-arterial chemotherapy in the management of advanced intraocular retinoblastoma.

Materials and Methods: Patients diagnosed as having retinoblastoma between February 2011 and April 2014 and managed with intra-arterial chemotherapy at the Istanbul Faculty of Medicine Ocular Oncology Service were evaluated retrospectively. The patients were divided into two groups: Group 1, patients with no previous history of any treatment for retinoblastoma; Group 2 patients with a previous history for retinoblastoma, including systemic chemotherapy and local adjuvant therapies (cryotherapy, transpupillary thermotherapy, brachytherapy). Enucleation rates and treatment complications of these two groups were evaluated.

Results: Twenty-nine eyes of 26 patients were included in this study. There were 16 patients (18 eyes) in Group 1 and 10 patients (11 eyes) in Group 2. The patients' age ranged from 6-55 months (median, 13 months) in Group 1 and 12-52 months (median 26.5) in Group 2. The mean follow-up time in Group 1 and Group 2 was 19 months and 27 months, respectively. Ophthalmic artery catheterization was successful 55 of 56 procedures (98%) in Group 1 and 23 of 25 procedures (92%) in Group 2. The main procedure-related periocular complications included transient eyelid edema (n=11, 20%), ptosis (n=6, 11%), and forehead hyperpigmentation (n=2, 4%) in Group 1 and transient eyelid edema (n=4, 17%), ptosis (n=1, 4%), and forehead hyperpigmentation (n=1, 4%) in Group 2. Chorioretinal atrophy developed in 8 eyes (47%) and 4 eyes (40%) in Group 1 and Group 2, respectively. Glob salvage rate was 65% in Group 1, and 30% in Group 2.

Conclusion: Intra-arterial chemotherapy is a safe and effective treatment modality in the management of advanced intraocular retinoblastoma. In our study, glob salvage rate was significantly higher in patients managed primarily with intra-arterial chemotherapy (Group 1) compared to those managed secondarily (Group 2).

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Retinoblastom, embriyonel ve nörosensoryel retinadan kaynaklanan çocukluk çağının en sık görülen habis göz içi tümörüdür. Çocukluk çağında görülen habis tümörlerin yaklaşık olarak %4'ünü teşkil etmektedir (1-2). Gelişmiş ülkelerde sıklık 1/14.000 – 1/18.000 canlı doğumda olarak bildirilmektedir (3).

Tümörün bir ya da iki gözde bulunması, yerleşim yeri, boyutu, farklılaşma derecesi, optik sinire, koroide, orbitaya tümör yayılımı, bölgesel ya da uzak metastazların varlığı görme ve yaşam prognozunu etkileyen faktörlerdir (4-8).

Retinoblastom tedavi edilmediğinde göz dışına yayılır. Merkezi sinir sistemi ve vücudun diğer organlarına metastaz yaparak ölüme neden olabilir. 19. yüzyılın başlarında ölüm oranı %100 iken, günümüzde erken tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile tedavi edilebilen hastalıklar grubuna girmiştir (9).

Retinoblastomda uygulanan tedavi yöntemleri; sistemik kemoterapi, laser fotokoagülasyon (10-11), transpupiller termoterapi (12), kriyoterapi (13), brakiterapi (14), dışsal radyoterapi (15), enükleasyon (16-17) ve egzanterasyondur (18). Retinoblastomlu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi yöntemlerinin seçilmesi, göz küresi ve görmenin korunması ile yaşam prognozunun artışında önem taşır.

Son dönemde popüler bir tedavi seçeneği olan intra-arteriyel kemoterapi (İAK) tekniği fikri ilk olarak 1955 yılında Reese ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış ve internal karotid arterin direkt kateterizasyonu yoluyla trietilenmelamin ve X-ışınının birlikte uygulanması ile retinoblastomun tedavisi amaçlanmıştır (19). 1980'li yılların sonlarında, Yamane ve ark. tarafından tarif edilen teknikte, internal karotid arter kateterize edilmiş ve oftalmik arter girişinin distali balon kateter ile kapatılarak kemoterapötik ajanın oftalmik artere doğru yönlendirilmesi sağlanmıştır. Burada, oftalmik arter direkt olarak kateterize edilmediğinden bu tekniğe “selektif intra-arteriyel kemoterapi” adını vermişlerdir (20). Gobin ve arkadaşları ise Japonların uygulamış oldukları tekniği modifiye ederek balon tekniğini kullanmadan direkt olarak oftalmik arterin proksimaline mikrokateter ile ulaşarak kemoterapi verilebilmesini sağlamışlardır. Bu teknikte, oftalmik arter direkt olarak kateterize edildiğinden buna “süperselektif intra-arteriyel kemoterapi” denilmiştir (21).

İntra-arteriyel kemoterapi tekniği ile minimal sistemik emilim sağlanarak direkt olarak göze kemoterapi uygulanma imkanı doğmuştur. Bu sayede, sistemik kemoterapi toksisitesine bağlı görülebilen sekonder lösemi, nefrotoksisite, ototoksisite gibi yan etkilerin azaltılması ve ilacın göze daha yüksek konsantrasyonda ulaşması sağlanmaktadır.

Çalışmamızda, kliniğimizde ileri evre retinoblastom (Grup D veya E) tanısıyla primer (daha önceden herhangi bir tedavi almamış hastalar) veya sekonder (daha önceden başka tedavi almış hastalar) olarak İAK uygulanan hastaların klinik sonuçlarının ve tedaviye bağlı komplikasyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

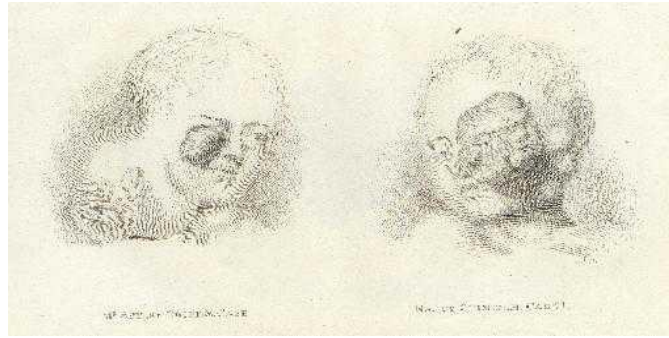
2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

20. yüzyıl öncesinde retinoblastom ölümcül bir hastalıkken bugün gelişmiş ülkelerde retinoblastomlu hastalarda yaşam süresi %95'in üzerine çıkmıştır. Geç tanı halen gelişmekte olan ülkelerde düşük sağkalım oranlarıyla birebir ilişkilidir. Afrika'da retinoblastomlu hastaların sağkalım oranı %20 olarak belirtilmiştir (22).

Retinoblastom tanı ve tedavisinin günümüze kadar ilerleyen tarihsel sürecinde tarihte ilk kez 1597 yılında Peter Pawius ekstraoküler uzanımlı, tedavisiz bırakılan ve beyine kadar ilerlemiş bir tümör vakası bildirilmiştir. Tümörün görünüm olarak retinoblastoma benzediği anlaşılmaktadır (23).

Tarihte retinoblastomu klinik bir antite olarak ilk kez James Wardrop 1809 yılında tanımlamıştır. Yapmış olduğu makroskopik çalışmalarda tümörün retinadan kaynaklandığını, optik sinir ve beyne uzanarak yayılabildiğini saptamıştır. Bu gözlemiyle birlikte Wardrop geç evre retinoblastomlu hastalarda tümörün ekstraoküler dokulara yayıldığını tarihsel çizimlerle göstermiş ve enükleasyon yapılarak hayat kurtarılabilceği fikrini ilk kez öne süren bilim adamı olmuştur (**Şekil 2.1.**). Bu dönemde enükleasyon ameliyatı sırasında birçok zorluklarla karşılaşmış, anestezi yokluğunda ameliyatlar çok ağrılı geçerken, cerrahi sonrasında da genellikle ölüm gerçekleşmekteydi (24).



Şekil 2.1. : James Wardrop tarafından yapılan tarihsel çizimde göz dışı yayılım gösteren retinoblastomlu bir olgu görülmektedir (24).

1850'li yıllarda anestezinin ve direkt oftalmoskopik muayenenin gelişmesiyle enükleasyon uygun bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir. Alman oftalmolog Albrecht Von Graefe, enükleasyonda optik sinir kesisinin uzun olması gerektiğini ve bu sayede santral sinir sistemine tümörün yayılımının engellenebileceğini öne sürmüştür (25).

Retinoblastomda radyoterapi ise ilk kez Amerika'da Hilgartner tarafından bilateral tutulumlu bir olguda uygulanmıştır. Bu dönemde radyoterapi tamamen deneysel bir metot ile uygulanmış ve uygulanan X-ışının miktarının belirlenebilmesi mümkün olmamıştır (26).

Kemoterapötik ajan olarak nitrojen mustardın II. Dünya Savaşı yıllarında malign hücrelerde mitozu önlediği keşfedilmiştir. Retinoblastomda da ilk kez 1953 yılında Carl Kupfer tarafından retinoblastomda uygulanmıştır. Kupfer kemoterapötik ajanı radyoterapi öncesinde ve sonrasında uygulamıştır (27). Reese ve arkadaşları nitrojen mustard analogu olan trietilamini kullanmışlardır. İntramusküler veya direkt olarak karotid arterden intra-arteriyel olarak radyoterapi öncesinde veya sonrasında uygulamışlardır (19).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Retinoblastom yaşamın ilk yılında gelişen tüm kanserlerin %11'ini oluşturan, çocukluk çağının en sık görülen göz içi tümörüdür (28). Fakat 1 ile 15 yaş arasındaki çocuklarda gelişen tüm tümörler içinde retinoblastom görülme sıklığının %3 civarında olduğu saptanmıştır. İnsidansı ise 1:14.000 ve 1:18.000 arasındadır (29-30).

Retinoblastom erken çocukluk çağının tümörüdür. En sık 1-3 yaş arasında görülür. Çocukların %80'i 3 yaşın, %95'i 5 yaşın altındadır. Altı yaşından sonra görülmesi nadirdir. Irk, cinsiyet, sağ ve sol göz tutulumu açısından farklılık göstermez. Gelişmekte olan ülkelerde daha çok görülmesi, retinoblastomun tümör dokusunda insan papilloma virus (HPV) sekanslarının saptanması, sporadik retinoblastomda enfeksiyöz etiyolojinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (31). Ayrıca gebelik sırasında annenin sebze ve meyve yönünden yetersiz beslenmesi, X ışınları, bahçe ve böcek ilaçları ile teması, babanın metallere ilişkili mesleğinin de sporadik retinoblastomun gelişiminde risk faktörü olabileceği bildirilmektedir.

2.3 GENETİK

Son 25 yılda retinoblastomun genetik temelleri keşfedilmiş ve tümör gelişimindeki moleküler patogenezin belirlenmesinde yeni görüşler ortaya konulmuştur. Retinoblastom kalıtsal geçişi gösterilmiş tek habis tümördür. Retinoblastom hücresel düzeyde otosomal resesif, klinikte ise otosomal dominant bir geçiş gösterir. Retinoblastom genetik özelliklerine göre; ailesel, sporadik kalıtsal ve kalıtsal olmayan olmak üzere üç şekilde ortaya çıkmaktadır. Ailesel ve sporadik kalıtsal retinoblastomlarda birinci mutasyon germinal, ikinci mutasyon somatik; kalıtsal olmayan retinoblastomlarda her iki mutasyon da somatiktir.

Retinoblastom geni (RB1) 1986 yılında tanımlanmış ve klonlanmıştır (32). Anne ve babadan kalıtsal olarak geçen iki allelden oluşur. DNA'sı 13. kromozomun 14q bandında

lokalizedir. Gen aktif olduğunda tümör gelişmez (33). Tümör gelişimi için, retinoblast hücreindeki genin her iki kopyasında, birbirini tamamlayan delesyon ya da mutasyon (kayıp veya inaktivasyon) olmalıdır. Kopyalardan biri normal olduğunda, kayıp ya da inaktif geni baskılar ve tümör gelişmez (Knudson'un iki vuruş hipotezi) (34-35). Bu hipotez 1971'de Knudson tarafından ileri sürülmüştür. Hipoteze göre; tümör somatik (sporadik) ya da germinal (kalıtsal) olarak gelişir.

Somatik (sporadik) retinoblastomda, her iki mutasyon tek bir retina hücresinde gelişir ve tek odak şeklinde tek gözde retinoblastom ortaya çıkar.

Germinal (kalıtsal) retinoblastomda, retina hücreleri dahil tüm vücut hücrelerinde retinoblastom geninin bir kopyasında kalıtsal bir mutasyon (birinci vuruş) bulunmaktadır. İkinci mutasyon, ilk mutasyonu taşıyan retina hücrelerinde somatik (ikinci vuruş) olarak meydana gelmektedir.

Kalıtsal retinoblastom olguların üçte birinde görülür (36-37). Çocukların tanı yaşı ortalama 12 aydır. Tümörler %85 iki gözde, %15 tek gözde ortaya çıkar. Kalıtsal retinoblastom klinikte %90 penetrans ile otosomal dominant geçiş gösterir. Kalıtsal retinoblastomda başka birincil habis tümörlerin gelişme riski yüksektir. Osteosarkom, yumuşak doku sarkomları, beyin tümörleri ve melanom bu tümörler arasında yer alır. İkinci tümörlerin gelişme riski yaklaşık yılda %1 olmak üzere 10 yılda %10, 20 yılda %20 ve 30 yılda %30 olarak belirtilmektedir.

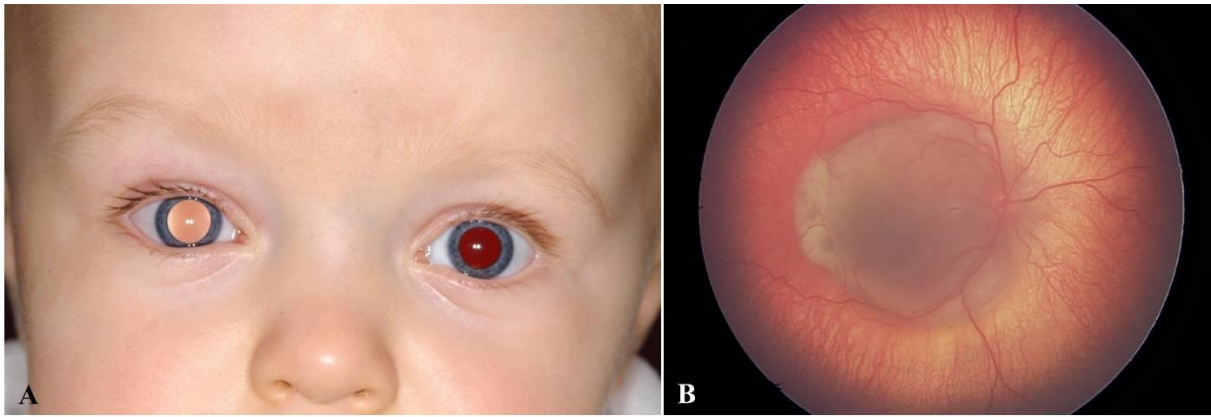
Kalıtsal retinoblastom ile birincil kafa içi habis tümör gelişimi arasında da bir ilişki bulunmaktadır (38). Bilateral retinoblastomlu hastaların yaklaşık %5'inde gelişen kafa içi tümörleri sıklıkla pineal bölgede (pinealoblastom), daha nadiren suprasellar ve parasellar bölgelerde gelişirler (trilateral retinoblastom) (39-42).

Kalıtsal olmayan (sporadik) retinoblastomlar olguların üçte ikisinde görülür (43). Her iki mutasyon da somatiktir ve retina dokusuna sınırlıdır. Tüm vücut hücreleri etkilenmediğinden başka habis tümör gelişme riski yoktur ve hastalığı çocuklarına iletmezler. Tanı yaşı ortalama 24 aydır. Tümör bir gözde ve tek odak olarak gelişir. Ancak tek taraflı sporadik retinoblastomların %15'inde germinal mutasyon bulunabilir.

2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

Retinoblastomda en sık görülen iki bulgu lökokori (beyaz pupilla) ve şaşılıktır (44-49). Lökokori, pupilladan göze ışık gönderildiğinde normalde kırmızı olması gereken pupilla reflesinin beyaz renkte parlamasıdır (**Resim 2.1.A**). Beyaz pupilla reflesi retinoblastomun en yaygın bulgusudur. Lökokori, tümör veya tümöre bağlı gelişen retina dekolmanının pupilla alanından görünür hale gelmesidir. Arka kutuptaki tümörlerde her bakış pozisyonunda

görülebilir bu refle diğer kadranlardaki tümörlerde tümörün bulunduğu yöne doğru bakış pozisyonlarında ortaya çıkar. Bebeklerde, çocuk doktorları ve göz doktorları tarafından yapılması gereken kırmızı pupilla testi geniş bir pupilladan ve tüm bakış yönleri taranarak uygulanmalı, özellikle 6 aylıktan küçük çocuklarda mutlaka yapılmalıdır. Lökokori için makulada 3-4 papilla çapı, periferik retinada ise daha büyük bir tümörün bulunması gerekir (**Resim 2.1.B**). Flaş ile çekilen fotoğraflarda, pupilla alanında görülen kırmızı refletin, bu çocukların tümörlü gözlerinde görülmemesi, aileler için önemli bir uyarı olmalıdır. Şaşılık retinoblastomun ikinci sıklıkta görülen klinik belirtisidir. En çok içe kayma görülür. 6 aylıktan küçük çocuklardaki şaşılıklarda öncelikle retinoblastom düşünülmeli ve ayrıntılı bir göz dibi muayenesi yapılmalıdır.



Resim 2.1. : Arka kutupta yerleşen retinoblastoma bağlı lökokori. **A.** Lökokori. Hastanın sağ gözünde pupilla alanında alınması gereken kırmızı refletin tümör nedeniyle alınamaması. **B.** Aynı hastanın fundoskopisi. Arka kutupta yerleşen retinoblastom. (**Tuncer S. arşivinden**)

Amerika'da Abramson ve arkadaşlarının 1960 ile 1990 yılları arasında 1265 retinoblastom hastası ile yaptığı bir çalışmada, olguların %56'sının lökokori, %24'ünün şaşılık ve %8'inin az görme ile kliniğe ilk kez başvurduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, lökokorinin hastalığın ileri evrede olmasıyla, şaşılığın ise tümörün maküler yerleşimli olmasıyla yüksek oranda birliktelik gösterdiği görülmüştür (49).

2.4.1 Tanısal Yaklaşım

Retinoblastom şüphesi olan bir hastada tanıya ulaşmada aşağıdaki adımlar izlenir.

2.4.1.1 Hikaye

Klinik tanıda ilk adım hasta yakınlarından ayrıntılı ve uygun bir hikaye almak ile başlar. Hasta yakınlarından alınan bilgiler uygun şekilde kaydedilmelidir. Semptomların başlangıç zamanı ve süresi, önceki göz problemleri, sistemik hastalıklar, ilaç kullanım

öyküsü, önceki cerrahiler, almış olduğu tedaviler, annenin hamilelik süresi ve hamilelikte oluşan komplikasyonlar, doğum kilosunu, kedi veya köpek yavrusu ile teması, ailede göz kanseri öyküsü vs. hikaye alırken üstünde durulması gereken noktalardır (2, 9, 50).

2.4.1.2 Biyomikroskopik Muayene

Retinoblastomlu hastalar genellikle 5 yaş altında olmaları nedeniyle biyomikroskopik muayene yapmak oldukça zordur. Anestezi altında ameliyat mikroskobu veya el mikroskobu ile muayene yapılabilir. Biyomikroskopik muayenede değerlendirme yapılırken ön kamara tohumlarının, tümörün ön kamaraya invazyonunun, iris neovaskülarizasyonunun, hifema veya psödohipopyonun olup olmadığı kaydedilmelidir.

2.4.1.3 Göz İçi Basıncı Ölçümü

Göz içi basıncı her iki gözde ayrı ayrı Schiötz, Perkins veya Tonopen ile ölçülmelidir. Retinoblastomda korneal çap sekonder glokom gelişimi, glob dismorfizmi veya genişlemesi gibi durumlarda artmaktadır. Kornea çapı muayenede ayrıca değerlendirilmelidir.

2.4.1.4 İndirekt Oftalmoskopi

Binoküler indirekt oftalmoskopik muayene retinoblastom olduğu düşünülen hastanın tanısının konulmasında en önemli adımdır. Hasta poliklinik koşullarında asistan tarafından stabilize edilerek klinisyen tarafından blefarosta yardımıyla muayene edilir. Oftalmoskopi, binoküler indirekt oftalmoskop ile 360 derece skleral çökertme uygulanılarak yapılır. Tümör tek ya da iki gözde, bir veya birçok odak halinde bulunabilir. Bu nedenle en sağlıklı muayene hastanın genel anestezi altında tümörlerin sayısı, retinadaki yerleşim yeri, çapı, kalınlığı, retina dekolmanı, subretinal sıvı ve tümör tohumlarının varlığı, tümörlerin papilla ve makula ile olan ilişkileri saptanarak fundus şemasının çizilmesi ve/veya dijital görüntüleme alınması ile yapılır.

Göz dibinde indirekt oftalmoskopi ile tümör odağı ya da odakları pembe – beyazımsı bir kitle şeklinde görülür. Küçük tümörler düz ya da hafif kabarık saydam beyaz odaklardır. Daha büyük tümörlerin, üzerlerinde yeni damar oluşumları ve geniş kıvrımlı besleyici damarları vardır. Çok büyük tümörler ise göz küresinin büyük bölümünü kapsarlar. Tümörlerden kopan parçalar vitreus boşluğuna veya subretinal mesafeye geçerler ve bunlar vitreus veya subretinal tümör tohumları olarak isimlendirilirler. Küçük tümörlerde tohumlar kitle yakınına yerleşimli ve lokalizedir. Tohumlar ince, beyaz, yarı saydam, kartopu taneleri halinde herhangi bir kadranda görülebilir. Genellikle yerçekimi nedeniyle tohumlar alt

kadranda yerleşimlidir. Tedavi başarısının belirlenmesinde ve hatta başarısız olmasında tümör tohumlarının kontrolü oldukça önemlidir.

2.4.2 Tümörün Gelişim Paternleri

2.4.2.1 Ekzofitik Retinoblastom

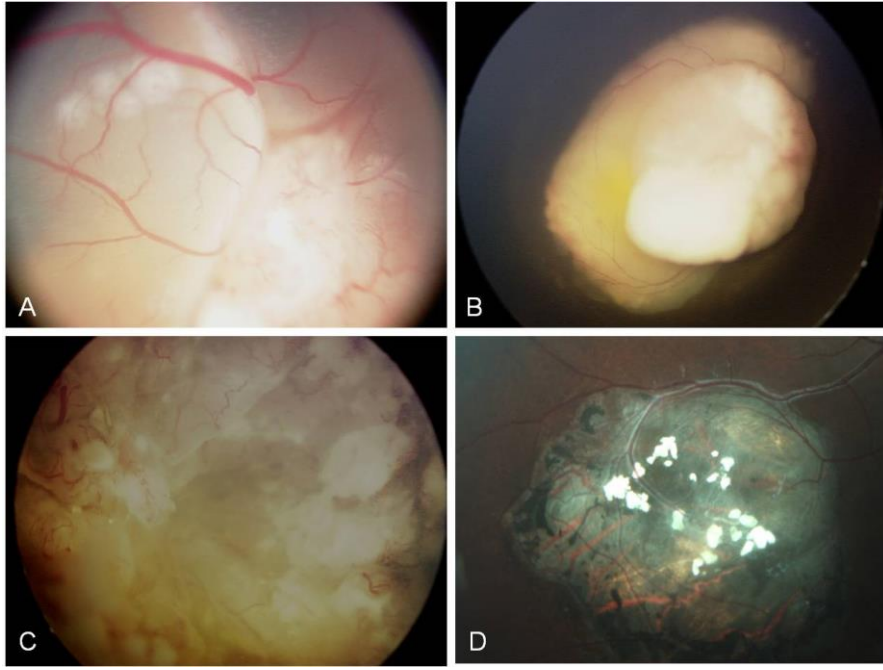
Ekzofitik paternde tümör retinanın derin katmanlarına ve subretinal boşluğa doğru büyür ve non-regmatojen retina dekolmanı altında kalır. Kitle, parsiyel veya total seröz retina dekolmanı nedeniyle kamufle olabilir (**Resim 2.2A**). Retinoblastomu düşündüren bulgular; retina derinliklerine doğru kaybolan dilate olmuş damarlar, dağınık yerleşim gösteren subretinal tümör tohumları, ultrasonografi ile gösterilen kalsifiye kitle bulunması ve eksudasyonun gözlenmemesidir. Retina dekolmanı genellikle 10 mm'den büyük çaplı tümörlerle ilişkilidir. Ayrıca total retina dekolmanı hafif optik sinir elevasyonuna neden olarak optik sinir invazyonu gelişmesinde bir risk faktörü olarak rol oynamaktadır. Endofitik retinoblastoma göre koroid invazyonu ve glokom daha sıktır (52). Ekzofitik gelişim paterni retinoblastomun Coats hastalığı, eksudatif retinopatiler veya travmatik retina dekolmanı gibi hastalıklarla karışabilmesine neden olmaktadır (53-54).

2.4.2.2 Endofitik Retinoblastom

Endofitik paternde tümör retina içinde gelişim gösterir ve tümör tohumları vitreus kavitesinde gözlenir (**Resim 2.2B**). İleri endofitik tümörlerde tohumlar ön kamaraya geçiş göstererek göz içi enflamasyon ile karışabilir ve psödohipopyon olarak adlandırılır. Bu durum endoftalmi, toksokariazis veya masif üveit ile karışabilir (3).

2.4.2.3 Diffüz İnfiltran Retinoblastom

Az görülen diğer bir gelişim paterni diffüz infiltran tiptir. Tüm olguların yalnızca %2'sinde gözlenir. Burada posterior retina tutulumlu yassı tümör gelişimi mevcuttur (**Resim 2.2C**). Genellikle tek taraflıdır ve ortalama 4 yaş üzeri hastalarda görülür. Diffüz infiltran tip retinoblastomda kitle görünümü ve kalsifikasyona rastlanmaz. Bu tür vakalar üveit gibi enflamatuar olgularla karışabilir. Ön segment bulgusu olarak ön kamarada tohumlanma, hifema, psödohipopyon gibi bulgulara rastlanabilir. Enükleasyon bu tür olgularda en iyi tedavi seçeneğidir (54-56).



Resim 2.2. : Retinoblastomun büyüme paternleri. **A.** Ekzofitik, **B.** Endofitik, **C.** Diffüz infiltran, **D.** Spontan regrese. **(Tuncer S. arşivinden)**

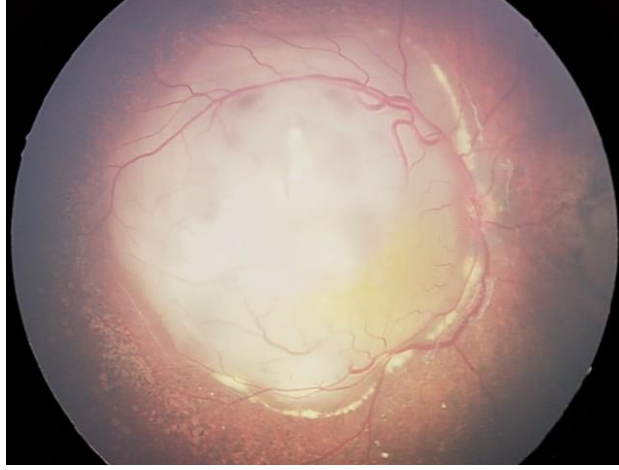
2.4.2.4 Atipik Varyantlar

2.4.2.4.1 Kaviter Retinoblastoma

Retinoblastomda kaviter değişiklikler genellikle iyi farklılaşmış tümörü göstermektedir ve iyi prognoz ile ilişkilidir. İntratümöral kaviteler genellikle tümörün yüzeysel kısmında görülür, ortalama çapları 2 mm ve ortalama sayıları tümör başına 2'dir (**Resim 2.3.**). Tümörün içerdiği oftalmoskopik olarak görülebilen kaviter boşluklar tümörün yavaş gelişim gösterdiğini ve daha az subretinal sıvı ve tümör tohumlarıyla birlikte olabileceğini göstermektedir (57).

2.4.2.4.2 Anterior Retinoblastom

Retina tutulumu olmadan yalnızca ön kamara tutulumu olan retinoblastomlu olgular nadiren görülebilmektedir. Bu olgular psödohipopyonla görünür ve topikal steroidlere yanıt vermezler. Enükleasyon sonrasında retinoblastomun herhangi bir retina orjinin olmaması retinoblastomun retina dışındaki bir dokudan köken aldığını savunan hipotezi desteklemektedir (58-59).



Resim 2.3. : Kaviter retinoblastom. Arka kutupta yerleşim gösteren tümör üzerindeki boşluklar kaviter retinoblastom olduğunu göstermektedir. **(Tuncer S. arşivinden)**

2.4.2.4.3 Neovasküler Glokom

Retinoblastomlu olguların yaklaşık %17'sinde iris neovaskülarizasyonuna ve açılı kapanmasına bağlı olarak sekonder glokom gözlenebilir. Neovasküler glokom gelişen vakaların büyük çoğunluğu enükleasyona gitmektedir (60). Ancak yapılan çalışmalarda kemoredüksiyon ve/veya intra-arteriyel kemoterapiyle tümör kontrolü sağlandığında neovaskülarizasyonun belirgin olarak gerilediği gözlenmiştir (61).

2.4.2.4.4 Orbital Selülit

Büyük tümörler ve nekrotik göz içi retinoblastom; kapak ödemi, kemozis ile görülen enflamasyona neden olabilir. Bu haliyle bakteriyel preseptal selülit veya orbital selülit ile karışabilir (48).

2.4.2.4.5 Ftizis Bulbi

Ftizis bulbi retinoblastomun ileri evre tümörlerinde gözlenebilen nadir bir durumdur. Daha önce yapılan bir çalışmada retinoblastom ve ftizis bulbi olduğu saptanan 18 gözün 12'sinde öncesinde orbital enflamasyon olduğu ve enükleasyon sonrasında ise yine 12 gözde rezidüel tümöre rastlanıldığı bildirilmiştir (62).

2.4.2.4.6 Spontan Regrese Retinoblastom

Retinoblastomda spontan regresyon vakaların %5'inden azında gözlenmiştir. Bu tümörler parsiyel kalsifikasyon, retina pigment epitel atrofisi ve hiperplazisi ile çevrelenmiş bir görünüm ile karşımıza çıkmaktadır. Bu görünümleri ile tedavi edilmiş retinoblastoma benzerlik gösterirler (63-64) **(Resim 2.2D)**.

2.5 GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Retinoblastom tanısında indirekt oftalmoskopinin şüpheli olduğu durumlarda ultrasonografi, fluorescein anjiyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve son zamanlarda optik koherens tomografi gibi bir çok test tanıya yardımcı olmaktadır.

2.5.1 Retcam

Retcam, çocukların fundus görüntülenmesine uygun geniş açılı bir kameradır. Klinik bulguların takibinde ve dokümantasyonunda yardımcıdır. Retcam fotoğraf ünitesi ön segment ve gonyoskopik bulguların görüntülenmesine de olanak sağlar.

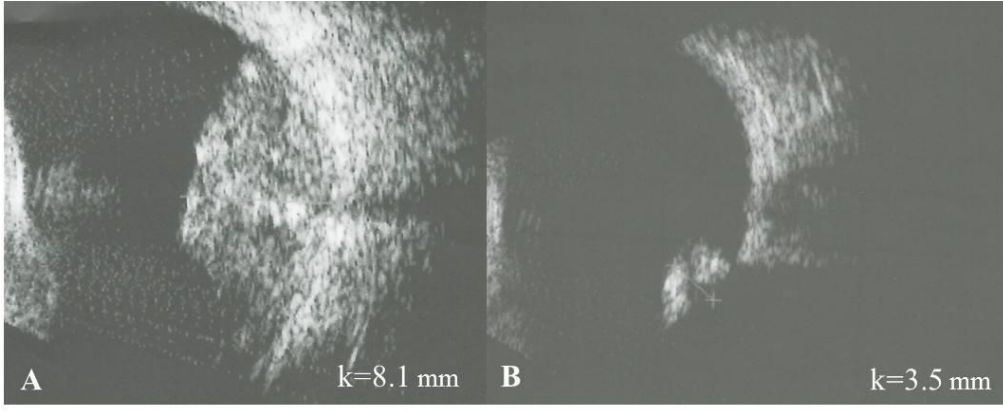
2.5.2 Fluorescein Anjiyografi

Fluorescein anjiyografi, Retcam kamerasına bir filtre geçirilerek retinoblastomlu çocuklarda uygulanabilir. Gerekğinde iris fluorescein anjiyografi ile iristeki neovaskülarizasyonlar görüntülenebilir. Retinoblastom arteriyel fazda belirgin damar ağı olarak görülür. Venöz fazda kaçaklar gözlenirken tümörün geç boyanması dikkati çeker (64).

2.5.3 Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) retinoblastomlu çocuklarda kalsifikasyonların saptanmasında girişimsel olmayan, basit, hızlı ve ekonomik bir görüntüleme yöntemidir. Retinoblastom tanısında ve benzeri lezyonların ayırt edilmesinde ultrasonografi ile kalsifikasyonların gösterilmesi anahtar rol oynar (64). Fakat çocukların kooperasyon eksikliği klinisyeni görüntüleme esnasında zorlayabilir.

Retinoblastom, USG'de solid ve kistik iç yansımalarla heterojen bir yapı gösterir (**Resim 2.4.**). %90 tümörde kalsifikasyon ve bu bölgelere uyan alanlarda kalsifikasyona bağlı yüksek iç yansıma ile orbitada gölgelenmeler görülür. A-scan ultrasonografide tipik olarak tümör içinde yüksek internal ekojenite görülür. B-scan ultrasonografide karakteristik olarak yuvarlak veya düzensiz şekilli göz içi kitle ve içerisinde çok sayıda yüksek ekojeniteli lezyon içeren bir görünüm ile kendini gösterir (64-65). Ultrasonografi aynı zamanda tümör kalınlığının belirlenmesinde ve hasta takibinde önemli bir görüntüleme yöntemidir.



Resim 2.4. : Retinoblastomun B-scan ultrasonografideki görüntüsü. **A.** Tedavi öncesinde tümörün kalınlığını ve içindeki kalsifikasyonları göstermektedir. **B.** Tedavi sonrasında belirgin olarak tümördeki gerileme görülmektedir. (Tuncer S. arşivinden)

2.5.4 Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi göz içi tümörü olan hastalarda makulanın değerlendirilmesinde kullanılan diagnostik bir testtir. Shields ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 44 göz içi tümörü olan çocuğun makula değerlendirilmesinde optik koherens tomografinin daha duyarlı olduğu saptanmıştır (66-67).

2.5.5 Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT) gözün, orbita yumuşak dokularının ve orbita kemiklerinin detaylarını göstermede mükemmel bir detay sağlar. Retinoblastomlu hastalarda göz içindeki veya gözün dışına yayılmış tümörlerin belirlenmesinde, kalsifikasyonlara duyarlı olmasından dolayı BT önemli bir rol oynamaktadır.

Bilgisayarlı tomografi, kalsifikasyon saptanmasında USG'den daha duyarlıdır (68). Yüksek rezolüsyonlu BT ile bütün retinoblastomlarda kalsifikasyon gösterilebilir. Radyolojik kesitlerde tümör bir kitle olarak görülür ve kontrast tutar. Diffüz infiltran retinoblastomda kitle görüntüsü ve kalsifikasyon yoktur. 5 mm'den az kalınlıktaki tümörlerde kalsifikasyon bulunmayabilir. Göz küresi dışına çıkmış retinoblastom kitlelerinde de kalsifikasyon görülmez. 5 yaşın altındaki çocuklarda Coats hastalığı, astrositik hamartom, optik sinir druzeni gibi hastalıklarda nadiren görülen kalsifikasyon tanıda yanılgıya yol açabilir (69-70). Orbitaya yayılım, pineal ve parasellar bölge tümörleri, nüks ve metastazlar BT ile saptanabilir ve izlenebilirler. Fakat özellikle risk taşıyan çocuklarda radyasyona bağlı ikincil habis tümörlerin gelişimini engellemek açısından zorunlu olmadıkça BT tetkikinden kaçınmak gerekir. Bilgisayarlı tomografi, koroid ve/veya optik sinir invazyonunu göstermede manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha az duyarlıdır (71-72).

2.5.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak dokuyu BT'den daha iyi gösterir. 2 mm'den büyük tümörler, dekolman, Coats hastalığı ve diğer benzer lezyonların ayırt edilmesinde, optik sinir, orbita invazyonu, pinealoblastom ve parasellar tümörlerin saptamasında ve orbita nükslerinin takibinde önemlidir (73-74). MRG kesitlerinde tümör yapısı vitreusa göre T1'de hiperintens, T2'de hipointens görülür. Tümör dokusunda T1'de kontrast tutulumu vardır. Kalsifikasyonlar tümör kitlesi içinde hipointens odaklar şeklinde görülür. Retina dekolmanı T1 ve T2'de hiperintens görülür ve kontrast tutmaz.

2.6 EVRELEME

Tümörlerin uygun şekilde evrelendirilmeleri, ilk tedavi seçiminin belirlenmesinde, tedaviye alınan cevapların, tedavi sonuçlarının gerçekçi olarak değerlendirilmesinde ve prognozun belirlenebilmesinde gereklidir. Retinoblastomun evrelendirilmesinin temel iki çıkış noktası, gözün ve görmenin korunması ile yaşam prognozunun belirlenmesidir. Gözün ve görmenin korunması tümörün göz küresi içindeki yaygınlığına, yaşam prognozunun belirlenmesi ise tümörün göz küresi dışına yayılımı ile ilişkilidir. Amaca yönelik bir evreleme tümörün doğal gidişini yansıtmalı, hastalığın prognozunu farklı olan safhalarını ayırabilmelidir. Bu açıdan retinoblastom öncelikle göz içine sınırlı, göz küresi dışına çıkmış ve trilateral retinoblastom olmak üzere üç ana grupta toplanmış ve evrelendirmeler bu gruplara göre yapılmaya çalışılmıştır.

Reese-Ellsworth 1960'lı yıllarda yapılmış ilk evrelemedir (**Tablo 2.1.**) (75). Göz içine sınırlı retinoblastomda gözün ve görme fonksiyonunun korunması açısından dışsal radyoterapinin başarısı değerlendirilmiştir. Evrelemede tümörlerin sayısı, boyutu, yerleşim yeri ve vitreusa saçılımı dikkate alınmış, makulayı tutan tümörler, tümörün göz dışına yayılımı, yaşam prognozu ve diğer tedavi yöntemleri ise bu evrelemede kapsam dışı kalmıştır. Reese-Ellsworth evrelemesinde prognozu kötü olarak belirtilen tümörler, bugünkü tanı ve tedavi yöntemleri ile erken dönemde tanınmakta ve başarı ile tedavi edilmektedir. Yine de Reese-Ellsworth evrelemesi yıllarca yaygın olarak kullanılmış ve farklı merkezler sonuçlarını bu evrelemeye dayanarak birbirleriyle kıyaslamışlardır. 1980'de St-Jude (Howarth) (76), 1987'de Abramson (77) tarafından gerçekleştirilen evrelemeler yaşam prognozunu, 1983'de düzenlenen Essen (Höpping) evrelemesi (78) görme prognozunu, 2001'de tarif edilen Murphree'nin (ABC) evrelemesi (79) ise göz küresinin kurtarılmasını amaçlamıştır. 2003 yılında Paris'te yapılan Uluslararası Retinoblastom Sempozyumu'nda toplanan retinoblastom komitesi aralarında uzlaşarak, yeni bir evreleme olan Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması (International Classification of Retinoblastoma / ICRB)'ni ortaya koymuşlardır (51). Bu

evreleme sisteminde klinik ve histopatolojik bulgular en hafifinden, hastaların yaşam prognozu dahil son noktasına kadar değerlendirilmiştir. Bu sınıflamada göz içi hastalığın, göz dışı yayılımın ve metastazların yaygınlığına göre ise hastalar grup sıfır (0) ile grup üç (III) arası dört grupta toplanmıştır (**Tablo 2.2.**). Retinoblastomlu gözler tümörün büyüklüğü, yerleşim yeri ve tümör tohumlarının yaygınlığına göre grup (A) ile grup (E) arası beş grupta toplanmıştır (**Tablo 2.3.**) (**Resim 2.5.**). Bu sınıflamaya göre kemoredüksiyon grup A'da %100, grup B'de %93, grup C'de %90, grup D'de %47 ve grup E'de %25 başarılı olmuştur.

Evre 1: Çok iyi	a-) Tek tümör < 4 papilla çapında (pç.), ekvator üzerinde veya arkasında b-) Birden fazla tümör < 4 pç. , ekvator üzerinde veya arkasında
Evre 2: İyi	a-) Tek tümör 4 - 10 pç. , ekvator üzerinde veya arkasında b) Birden fazla tümör 4 – 10 pç., ekvator arkasında
Evre 3: Şüpheli	a) Ekvator önünde herhangi bir tümör b) Ekvator gerisinde, > 10 pç. tek tümör
Evre 4: Kötü	a) Birden çok tümör, bazıları > 10 pç. b) Ora serrataya uzanan tüm tümörler
Evre 5: Çok kötü	a) Retinanın 1/2'sini kaplayan yaygın tümör b) Vitreus içine tümör saçılımı

Tablo 2.1.: Reese-Ellsworth Evrelemesi (1960).

Grup 0	Sadece göz içinde tümör bulunması
Grup I	Enükleasyon ile tümörün tümü alınmış
Grup II	Orbitada tümör kalıntısı
Grup III	Bölgesel ve metastatik hastalık

Tablo 2.2. : Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında (ICRB) Hastaların Gruplandırılması



Resim 2.5. : Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması'na göre tümörlerde grup tayini.

A. Grup A, B. Grup B, C. Grup C, D. Grup D, E. Grup E. (Tuncer S. arşivinden)

Grup A	Küçük tümörler: Retinoblastom taban çapı < 3 mm
Grup B	Büyük tümörler: Retinoblastom taban çapı \geq 3 mm Makula: Makulayı tutan retinoblastom (fovealaya \leq 3 mm) Jukstapapiller: Optik diske yakın retinoblastom (optik diske \leq 1.5 mm) Retina altı sıvı: Retinoblastom çevresinde (tümörden \leq 3 mm.) retina altı sıvı
Grup C	Lokal tümör yayılımı (tümörden \leq 3 mm retina altı ve/veya vitreous tümör tohumları)
Grup D	Diffüz tümör yayılımı (tümörden >3 mm retina altı ve/veya vitreous tümör tohumları)
Grup E	Kurtarılamayacak gözler (Globun %50'sinden fazlasını dolduran tümörler, neovasküler glokom, yoğun göz içi kanaması, yoğun tümör nekrozuna bağlı aseptik orbita sellülit, ftizis bulbi, tümörün lens gerisine kadar büyümüş olması, ön segmentte tümör tohumları, lamina kribrozayı aşan optik sinir tutulumu, koroid, sklera ve orbita invazyonu ve diffüz infiltran retinoblastom)

Tablo 2.3. : Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında (ICRB) Gözlerin Gruplandırılması.

2.7 AYIRICI TANI

Birçok selim lezyon retinoblastoma benzediğinden psödoretinoblastom adını almaktadır. Retinoblastom ile karışan başlıca hastalıklar persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV), Coats hastalığı, toksokara enfeksiyonu ve prematüre retinopatisi (ROP)'dir (80,81). Kombine hamartom, kolobom, astrositik hamartom, familyal eksüdatif vitreoretinopati, retina displazisi, kapiller hemanjiyom, vitreus içi kanama, retina dekolmanı, X kromozomuna bağlı retinoskizis, medulloepiteliyoma, konjenital katarakt, tüberküloz üveiti ve çocukluk çağında sık rastlanan diğer üveitler retinoblastoma benzer hastalıklar arasında yer almaktadır.

2.8 TEDAVİ

Retinoblastom tedavisinde ideal yöntem tümörde çabuk yıkım yapmalı, gözü ve görmeyi korumalı, hastanın hayati tehlikesi olmamalı, gözde hasar bırakmamalı ve estetiği sağlamalıdır. Bu ideallere göre enükleasyon ve radyoterapiden uzaklaşmak için kemoterapi ve fokal tedavilerin birlikte kullanılması gündeme gelmiştir. Retinoblastomun tedavi yöntemleri arasında kemoterapi / kemoredüksiyon, fokal tedaviler (kriyoterapi, termoterapi, radyoaktif plak), dışsal radyoterapi, enükleasyon ve egzanterasyon vardır. Son dönemlerde tedavide enükleasyondan kurtarma tedavisi veya primer olarak intra-arteriyel kemoterapi uygulanması gündeme gelmiştir. Retinoblastom tedavisi, aralarında oküler onkoloji, pediatrik onkoloji, radyasyon onkolojisi, genetik ve girişimsel nöroradyoloji uzmanlarının olduğu tecrübeli bir takım tarafından yürütülür (82).

Laser fotokoagülasyon, kriyoterapi, transpupiller termoterapi gibi fokal tedaviler genellikle kemoredüksiyonla birlikte erken evre (Grup A-B ICRB) tümörlerde kullanılır. Radyoaktif plak tedavisi de sıklıkla kemoredüksiyonla birlikte nispeten daha ileri (Grup B-C ICRB) tümörlerin lokal kontrolünde etkilidir. Enükleasyon, intravenöz kemoredüksiyon (fokal tedaviler ile kombine), intra-arteriyel kemoterapi ve dışsal radyoterapi ileri evre retinoblastomda (Grup D-E ICRB) kullanılır. Dışsal radyoterapi ciddi oküler ve sistemik (sekonder kanser gelişimi) yan etkileri nedeniyle -görme ümidi olan gözlerde- son çare olarak uygulanmalıdır.

Tek taraflı sporadik retinoblastomun tedavi seçenekleri arasında enükleasyon, kemoredüksiyon, intra-arteriyel kemoterapi ve plak radyoterapi sayılabilir. Küçük ve orta boy tümörlerde (Grup B-C ICRB) -sınırlı retina altı sıvısı varlığında- radyoaktif plak tedavisi ile kontrol sağlanabilir. Retina altı ve/veya vitreus içi tümör tohumlarının eşlik ettiği ve görme beklentisinin olduğu daha ileri evre tümörlerde (Grup D-E ICRB) genellikle kemoredüksiyon (sistemik intravenöz veya süperselektif intra-arteriyel kemoterapi şeklinde) ve sonrasında tümör konsolidasyonu için fokal tedaviler gerekir (82). Fonksiyonel görme beklentisinin

olmadığı masif tümörlerde enükleasyon yapılır. Çift taraflı retinoblastomlarda, her iki gözün tedavisi ve eşlik edebilecek intrakranial nöroblastik tümörlerin (pinealoblastom; trilateral retinoblastom) önlenmesi için genellikle intravenöz kemoredüksiyon uygulanır. Son dönemde, çift taraflı ileri evre retinoblastomlarda (Grup D ve E ICRB) -eşlik eden pinealoblastom tespit edilmediği takdirde- süperselektif intra-arteriyel kemoterapi de uygulanmaktadır.

2.8.1 Kemoterapi

1990'lar öncesinde retinoblastom tedavisini büyük çoğunlukla enükleasyon ve dışsal radyoterapi oluşturmaktaydı. Fakat dışsal radyoterapinin orbital hipoplazi gibi kozmetik deformiteleri, retinopati ve sekonder malinitelere yol açması sebebiyle farklı tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir (83). 1996 yılında Amerikalı ve Kanadalı araştırmacılar karboplatin, etoposid, vinkristin ile tümör boyutlarında belirgin küçülme olduğu ve lokal tedavilerle tümörün tedavisinin mümkün hale gelebileceğini görmüşlerdir.

2.8.1.1 Sistemik Kemoterapi / Kemoredüksiyon

Retinoblastom kemosensitif bir tümördür. Retinoblastom tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlar bir başka primitif nöroendokrin orijinli tümör olan nöroblastom ile benzerlik gösterir. Bu ajanlar kan-beyin veya kan-retina bariyerini geçebilen özelliktedir. Retinoblastomda sistemik kemoterapi endikasyonları: 1-) ekstraoküler retinoblastom, 2-) ekstraoküler yayılım riski olan hastalar, 3-) trilateral tümör riski olan bilateral tutulumlu olgular, 4-) lokal tedavinin etkinliğini artırmak için uygulanan kemoredüksiyondur.

Retinoblastom optik sinir yoluyla orbitaya, beyine veya hematojen yolla kemik, karaciğer ve diğer organlara yayılabilir. Ekstraoküler retinoblastomda prognozu tümörün orbitaya sınırlı olup olmaması, uzak organ metastazlarının varlığı belirler. Geçmişte orbitaya sınırlı retinoblastomun sağkalım oranı %10 iken; metastatik retinoblastom neredeyse ölümcüldü (84-85). Kemoterapötik ajanların gelişmesiyle prognozda ve sağkalım oranlarında belirgin gelişme gözlemlendi.

Cerrahi sonrasında optik sinirin histopatolojik incelemesinde tümörün cerrahi sınırdan saptanmasının %50-81 oranında sistemik metastazlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Adjuvan kemoterapinin bu oranı %20-33'e düşürdüğü öne sürülmüştür (86). Ekstraoküler nükste koroidal invazyon, optik sinire post-laminar invazyon, skleral invazyon ve ön segment tutulumu belirleyicidir.

Retinoblastomun santral sinir sistemi metastazı gibi trilateral retinoblastomun da prognozu kötüdür. Bu gruptaki hastalarda da sistemik kemoterapi intrakranial nöroblastik malignensileri önlemektedir (87).

Kemoredüksiyon özellikle çift taraflı retinoblastomlarda tercih edilir. Ayrıca tek taraflı, grup C ve grup D tümörlerin kontrolünde kullanılır. Kemoredüksiyon genellikle 6 ay boyunca aylık kürlerle intravenöz olarak uygulanır. Kemoredüksiyon ile tek başına nadiren tam iyileşme sağlanır. Fokal tedaviler (kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve radyoaktif plak) ile birlikte tam iyileşme mümkündür.

2.8.1.2 Lokal Kemoterapi

Retinoblastomda lokal kemoterapiye – vitreusun avasküler yapısı nedeniyle sistemik kemoterapinin başarısız kalması sonucu – 1996 yılında ilk kez fare ve tavşanlarda subkonjonktival karboplatin uygulanmasıyla başlanmıştır (88). Lokal kemoterapi, subkonjonktival veya intravitreal olarak uygulanır. Perioküler olarak uygulanan subtenon karboplatin enjeksiyonundaki amaç grup C ve D retinoblastomlarda göz içindeki kemoterapötik ajanların konsantrasyonunu arttırmaktır. Vitreus tümör tohumlarının kontrolünde kısmen etkilidir. Ancak retina altı tümör tohumlarının kontrolünde faydası yoktur. Tümör bölgesine önce kriyoterapi yapılır. Sonrasında tenon altındaki (sub-tenon) boşluğa 1-2 ml karboplatin (10 mg/ml) enjekte edilir. Genellikle sistemik kemoterapi ile birlikte uygulanır. Sistemik yan etkisi olmamakla birlikte uygulamadan 6-12 saat sonra orbita çevresinde kızarıklık, ödem ve preseptal selülit gibi lokal toksik etkileri görülür. 6 kür uygulamadan sonra, orbita yağ dokusunda atrofi, konjonktiva, tenon ve göz dışı kaslarda fibrozis meydana gelir. Oluşan fibrozis göz hareketlerinde kısıtlılığa ve enükleasyon yapılmasında güçlüğüne neden olur. İntravitreal melfalan tedavisi dirençli veya tekrar eden olgularda kullanılır. Hasta seçiminde enjeksiyonu uygularken dikkat edilmesi gerekir. Enjeksiyon yapılan yerden tümörün yayılabilmesi söz konusudur.

2.8.1.3 İntra-arteriyel Kemoterapi (Kemocerrahi)

Retinoblastom tedavisinde birçok tedavi seçeneğinin olmasına rağmen tedavilerin karzarar oranına bakıldığında seçeneklerin kısıtlandığı görülmektedir. Sistemik kemoterapi retinoblastomda 50 yıldan fazla süre kullanılmasına rağmen yan etkileri nedeniyle lokal tedavi seçenekleri gündeme gelmiştir. Yine radyoterapinin orbital hipoplazi gibi kozmetik deformitelere, retinopati ve sekonder malinitelere yol açması sebebiyle kullanımı kısıtlıdır.

Son dönemde popüler bir tedavi seçeneği olan intra-arteriyel kemoterapi (İAK) tekniği ile direkt etkilenen organa yüksek konsantrasyonda kemoterapötik ajanın ulaşması

sağlanmaktadır. Retinoblastomda intra-arteriyel kemoterapi kullanımını fikri ilk olarak 1955 yılında Reese ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. Reese ve arkadaşları internal karotid arterin direkt kateterizasyonu yoluyla trietilenmelamin ve X-ışının birlikte uygulanması ile retinoblastomun tedavisini amaçlamışlardır (19). 1966 yılında Kiribuchi frontal veya supraorbital arter yoluyla 5-florourasil infüzyonu uygulayarak tatmin edici bir tümör cevabı almıştır (89). 2004 yılında Yamane ve Kaneko daha önce yapılan yaklaşımları yeniden gözden geçirerek “selektif oftalmik arter infüzyonu” tekniğini geliştirmişlerdir. Bu teknikte balon kateter oftalmik arter girişinin distalinde şişirilerek kemoterapötik ajanların oftalmik artere yönlendirilmesi sağlanır (20). 2006 yılında ise Gobin ve arkadaşları oftalmik arterin mikrokateter yardımıyla direkt kateterizasyonunu başarmışlardır (21). Bu tekniğe “süperselektif intra-arteriyel kemoterapi” adını vermişlerdir. Bu çalışmalarla birlikte intra-arteriyel kemoterapi göz içi retinoblastomu olan çocuklarda hızlı, güvenilir, verimli bir sonuç alınacak şekilde uygulanabilir hale gelmiştir. İntra-arteriyel kemoterapi diğer bir ismiyle kemocerrahi tekniği tek veya çift taraflı retinoblastomlarda primer tedavi olarak uygulanabileceği gibi diğer tedavilerle başarılı olunamayan hastalarda da sekonder tedavi olarak kullanılabilir.

2.8.1.3.1 İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulama Tekniği

İntra-arteriyel kemoterapi prosedürü ameliyathanede, genel anestezi altında girişimsel nöroradyoloji bölümünde uygulanır. Bu işlemde öncelikle kasıktan bir kateterle girilir. Daha sonra daha ince ve daha uzun bir kateter yardımıyla tümörlü gözü besleyen oftalmik artere girilerek kemoterapi ilacı (sıklıkla melfalan) hastanın yaşına göre 5-7.5 mg dozda 30 dakika içinde (1 ml/dk) olacak şekilde verilir (**Resim 2.6A**). İnfüzyon bittikten sonra lateral arteriogram çekilerek işlem ile ilgili olabilecek vazospazm, emboli veya arterial diseksiyon gibi komplikasyonlar kontrol edilir. Eğer bir hasta aynı seansta çift taraflı tedavi edilecekse, tek tarafa ilaç veya ilaçlar uygulandıktan sonra, kateter aortaya kadar geri çekilmek suretiyle diğer taraftaki oftalmik artere girilerek işlem tamamlanır. Tedavi bitiminde kasıktan kanama olmaması için belirli bir süre lokal baskı uygulanır ve işlem sonlandırılır. Herhangi bir komplikasyon gelişmediği takdirde hasta işlemin ertesi günü taburcu edilir. İşlemden üç hafta sonra çocuk tekrar genel anestezi altında muayene edilir ve tedavinin etkinliği değerlendirilir. İşlem genellikle ayda bir kez olmak üzere toplam 3 kez uygulanır. Eğer birinci veya ikinci işlemde sonra tümörde tam düzelme görülürse tedavi daha erken sonlandırılıp hasta takibe alınabilir.

2.8.1.3.2 İnter-arteriyel Kemoterapide Kullanılan İlaçlar

İnter-arteriyel kemoterapinin farmakolojik olarak avantajı ilacın sistemik dolaşıma uğramadan önce tümörden geçmesidir. İAK'da birçok ilaç kullanılmaktadır. İlaç dozları vücut ağırlığına göre değil globun boyutuna göre ayarlanmaktadır. Literatürde İAK'da ajan olarak kullanılan ilaçlar melfalan, topotekan, karboplatindir.

Melfalan, alkilleyici bir ajandır. Retinoblastom hücreleri bu ilaca oldukça duyarlıdır. Melfalan yan etkilerinden dolayı sistemik olarak kullanılmaz. İAK'da sistemik absorpsiyon minimal düzeyde olduğu için melfalan bu teknikte primer kemoterapötik ajandır (90).

Topotekan, topoizomeraz I inhibitörüdür. Fare modellerinde topotekanın retinoblastoma karşı etkili olduğu gösterilmiştir. İAK'da diğer ilaçlarla birlikte kombinasyon tedavisi şeklinde verilir (91-92).

Karboplatin, alkilleyici bir ajandır. Karboplatin retinoblastomda periküler, sistemik ve intra-arteriyel olarak uygulanabilen bir ajandır (91).

2.8.1.3.3 Tekniğin Avantaj ve Dezavantajları

İnter-arteriyel teknik kemoterapinin göze minimal sistemik emilimle ulaşmasını sağlamaktadır. Yaklaşık hastaların %11'inde transfüzyon gerektirmeyen geçici nötropeni gelişebilmektedir (21,90). Ciddi ilaç toksisitelerine rastlanılmamıştır. Buna karşılık, sistemik kemoterapi etkili olmasına rağmen sekonder lösemi, nefrotoksisite ve ototoksisite gibi yan etkiler görülebilmektedir. İnter-arteriyel kemoterapide, sistemik kemoterapide gözlenmeyen oftalmik arter stenozu, retinal vasküler tıkanıklık, retina ve koroid iskemisi gibi yan etkiler de gelişebilmektedir (63, 93).

İnter-arteriyel kemoterapi, sistemik kemoterapiye göre 10 kat daha fazla etkilidir. Bu kadar yüksek dozda göze ulaşan kemoterapötik ajan tümör ve tümör tohumlarının gerilemesini sağlar. Sistemik kemoterapi sonrasında gelişen nükslerin tedavisinde intra-arteriyel kemoterapi etkili bir tedavi sağlamaktadır. Melfalan, sistemik kemoterapide rutin olarak kullanılan bir ajan değildir. İnter-arteriyel kemoterapide ise primer olarak kullanılan bir ajandır.

Tekniğin birkaç kez tekrarlanması gerekebileceğinden pediatrik yaştaki grupta komplikasyon oranı yüksek olabilmektedir. 4 ay altındaki infantlarda oftalmik arter kanülasyonu tecrübe ve hassasiyet gerektirir. Anormal oftalmik arter orijini hastaların %5'inde gözlenir. Bu hastalarda işlem uygulanamaz.

İAK'nın sistemik kemoprotektif etkisi yoktur. Bundan dolayı potansiyel metastaz riski olan vakalarda koruyucu değildir.

2.8.1.3.4 İntra-arteriyel Kemoterapinin Yan Etkileri

İntra-arteriyel kemoterapi ile oluşabilecek lokal, oküler ve sistemik yan etkiler **Tablo 2.4.**'te görülmektedir (94).

2.8.2 Lokal Adjuvan Terapi

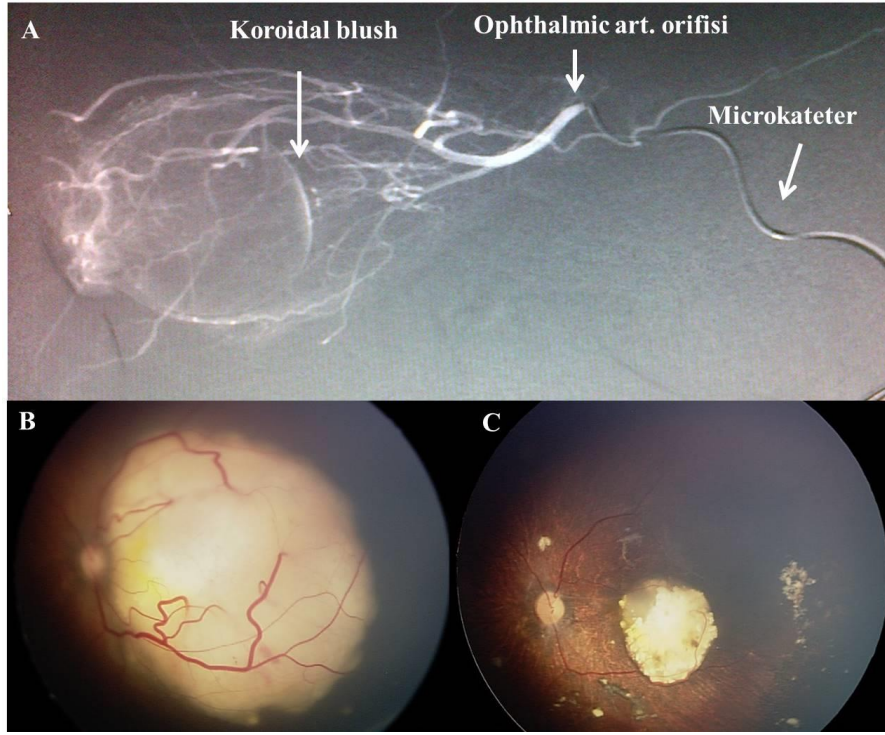
Retinoblastom tedavisinde lokal tedaviler sıklıkla kemoterapiyle kombine şekilde uygulanır. Lokal tedaviler arasında kriyoterapi, laser tedavisi, termoterapi, plak radyoterapi bulunmaktadır. Küçük tümörlerde lokal tedaviler tek başına etkili olabilirler.

2.8.2.1 Laser Fotokoagülasyon

Tek başına argon laser fotokoagülasyon retina posteriorundan ekvatora kadar yerleşimli vitreus tohumlanması olmayan küçük tümörlerde (3 mm'den küçük; 2 mm'den ince) etkilidir. Argon laser indirekt oftalmoskop yardımıyla 200-300 µm spot büyüklüğünde 100 mW enerjiden başlanarak nokta beyaz yanık elde edilene kadar enerji artımıyla yapılır. Laser fotokoagülasyon diod laserin gelişiyle daha az kullanılır olmuştur.

Lokal Yan Etkiler	Oküler Yan Etkiler	Sistemik Yan Etkiler
Skrotum hematomu	Periorbital ödem	İlaç toksisitesi
Kasık hematomu	Madarozis	Nötropeni
Femoral arter stenozu	Oküler dismotilite	Bronkospazm
Arter embolisi	Perioküler hiperemi	Serebrovasküler olay
Uzuvlarda iskemi	Ptozis (mekanik)	Retina toksisitesi
Karotid arter spazmı	Vitreus içi kanama	Radyasyon toksisitesi
Karotid diseksiyonu	Retinal arter tıkanıklığı	Metastatik hastalık
	Koroidde damarsal tıkanıklık(lar)	Ölüm
	Retinal toksisite	

Tablo 2.4. : İntra-arteriyel Kemoterapiye Bağlı Yan Etkiler (94).



Resim 2.6. : İntra-arteriyel kemoterapi prosedürü ve tedavi edilen bir olgunun Retcam görüntüleri. **A.** İşlem sırasında oftalmik arter orifisi kateterize edildikten sonra kemoterapinin uygulanma şekli görülüyor. **B.** Tedavi öncesi maküler tümör. **C.** Tedavi sonrası tam regrese tümör. (Tuncer S. arşivinden)

2.8.2.2 Transpupiller Termoterapi (TTT)

Termoterapi ekvator gerisinde yer alan Grup A tümörlerde (taban çapı ve kalınlığı <3 mm) tek başına etkilidir. Taban çapı 3 mm'den büyük tümörlerde kemoredüksiyondan sonra uygulanır. Termoterapi, yanık oluşturan eşik değerinin altında (45°-60°C) bir çeşit laser fotokoagülasyonudur. 810 nm diod laser ile düşük enerji, geniş spot çapı ve uzun uygulama süresi ile dokuda ısı artışı sağlanarak tümörde gri-beyaz renk değişimi oluşması beklenir. Genellikle indirekt oftalmoskop ile uygulanır (**Resim 2.7.**). Termoterapi ile tümör kontrolü %86, nüks %14 düzeyindedir (95). Düz koryoretinal nedbe ile iyileşir. Komplikasyonları iris atrofisi, lens kesifliği, retina damarlarında tıkanma, kanama ve retina traksiyonudur.



Resim 2.7. : Retinoblastomlu bir olguya TTT uygulanırken. (Tuncer S. arşivinden)

2.8.2.3 Kriyoterapi

Kriyoterapi, ekvator önü ve ora serratada yer alan Grup A tümörlerde (taban çapı ve kalınlığı <3 mm) tümör ve hemen önündeki vitreusa etkilidir. Ekvator gerisindeki tabanı geniş (>3 mm) tümörlere kesici kriyoterapi (“cutting cryo”) şeklinde de uygulanabilir. Genellikle 4’lü donduruş şeklinde uygulanır (**Resim 2.8.**). Kriyoterapi ile kalınlığı 3 mm’nin altındaki tümörlerin %90’ında tam regresyon sağlanabilmektedir (96). Tümör düz koryoretinal nedbe ile iyileşir. Komplikasyonları retinada delik, retinada yırtık, vitreus içi kanama, fibrozis, retina traksiyonu ve retina dekolmanıdır. Bu tedavinin avantajı iç limitan membranı korumasıdır.



Resim 2.8. : Retinoblastomlu bir olguya kriyoterapi uygulanırken. (Tuncer S. arşivinden)

2.8.3 Radyoterapi

Retinoblastom radyasyona duyarlı bir tümördür. Plak radyoterapi (brakiterapi) retinoblastomda ilk kez 1929'da Foster Moore tarafından uygulanmıştır (97). Dışsal radyoterapi ise ilk kez 1903'te Hilgartner tarafından çift taraflı gliomalı bir hastada uygulanmıştır (26).

2.8.3.1 Radyoaktif Plak Tedavisi (Brakiterapi)

Radyoaktif plak, birincil tedavi olarak Grup B ve C tümörlerde (taban çapı <15 mm) uygulanır. İkincil tedavi olarak da kalıntı ve nüks tümörlerde uygulanır. İyod¹²⁵ (Gamma) 10 mm derinliğe kadar, Ru106 (Beta) 6 mm derinliğe kadar etkilidir. Total doz, tümör tepesine 40 Gy olacak şekilde hesaplanır. Retinoblastom plak radyoterapisine çok iyi yanıt verir. Tümörde regresyon ameliyat sonrası 3-4 hafta içinde başlar. Tip IV (Düz koryoretinal nedbe) regresyon meydana gelir. Kemoredüksiyon sonrası nüks eden tümörlerde radyoaktif plak ile tam kontrol oranı %95 olarak bildirilmiştir (98). Komplikasyonları retinopati, optik nöropati, makülopati, katarakt ve sekonder glokomdur.

2.8.3.2 Dışsal Radyoterapi

Göz küresi dışına çıkmış retinoblastomda (optik sinir, orbita ve merkezi sinir sistemi tutulumu varlığında) uygulanır. Ancak ciddi oküler (kuru göz, radyasyon kataraktı, retinopati/optik nöropati, kuru göz, orbita gelişim bozukluğu) ve sistemik (germinal tip mutasyon taşıyan hastalarda sekonder kanser gelişimi) yan etkileri nedeniyle dışsal radyoterapi eski dönemlere nazaran çok daha az tercih edilmektedir. Özellikle kemoterapiye cevap vermeyen yaygın vitreus ve/veya retina altı tümör tohumlarının eşlik ettiği orta derecede ileri veya birden çok odaklı retinoblastomlarda (ICRB Grup D) son çare olarak kullanılması uygundur. Tedavi dozu ortalama 35-45 Gy'dir.

2.8.4 Enükleasyon

Enükleasyon, göz küresinin yerinden alınmasıdır. Genellikle görme beklentisi olmayan ve globun %50'sinden daha fazlasını dolduran büyük tümörlerde (ICRB Grup E) uygulanır. Yoğun vitreus tutulumu, optik sinir / koroid tutulumu, ön segmente tümör yayılımı, ikincil glokom, uzun süreli retina dekolmanı varlığı, diffüz infiltran retinoblastomda, aktif tümörlü görmeyen gözlerde ve diğer tedavi protokollerinin başarısız kalması halinde de uygulanır. Ameliyat sırasında en az 10 mm'lik optik sinir alınmış olmalıdır. Tek taraflı retinoblastomda tümör tek odaklı ise tanı konulması genellikle gecikir. Bu nedenle hasta doktora başvurduğu anda çoğu zaman ileri evre retinoblastom saptanır ve enükleasyon kararı

verilir. Tek taraflı retinoblastomda tümör çok odaklı olduğu takdirde iki taraflı olma ve yeni tümör gelişme şansı yüksektir. Bu nedenle ilk muayenede hemen enükleasyona karar vermek oldukça güçtür. İki taraflı retinoblastomda her iki göz de ileri evre ise iki taraflı enükleasyon kararı zordur. Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında enükleasyona karar verilmesi daha doğrudur. Bir göz daha ileri ise diğer göz için uygulanacak kemoredüksiyon sonrasında enükleasyon yapılması doğru olacaktır.

2.8.5 Egzanterasyon

Glob ile birlikte tüm orbita içeriğinin bir blok halinde çıkartılmasıdır. Radyoterapi ve/veya kemoterapiye rağmen orbita nüksleri ile orbitaya yayılmış retinoblastomda radyoterapi ve kemoterapi ile birlikte uygulanır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Tümör biriminde retinoblastom tanısı ile takip edilen veya dış merkezden kliniğimize refere edilen, Şubat 2011 ve Nisan 2014 tarihleri arasında tek veya çift taraflı süperselektif intra-arteriyel kemoterapi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alındı.

3.1 HASTA GRUBU

Çalışma protokolü tek taraflı veya çift taraflı göz içi retinoblastomu olan Şubat 2011 ve Nisan 2014 tarihleri arasında süperselektif intra-arteriyel kemoterapi verilen hastaların muayene bulguları tedavi öncesi ve sonrasında karşılaştırılarak elde edilen verilerin retrospektif olarak incelenmesiyle elde edildi. Çalışmanın dışlama kriterleri 4 ay altındaki hastalar, pinealoblastom (trilateral retinoblastom) bulunan hastalar, ön segment, optik sinir, koroid ve orbita tutulumu, vitreus içi kanama, sekonder glokom gelişimi olan hastalardır. Diğer dışlama kriterleri ise kan diskrazisi veya tromboza yatkınlık hikayesi bulunan hastalardır. Hasta yakınlarına oftalmik arter kanülasyonunun, beyin veya orbital hemoraji, enfeksiyon, enflamasyon, görme kaybı, anafilaksi, inme ve ölüm gibi risklerinin olduğundan tedavi öncesi detaylı bilgi verilmiştir.

3.2 ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Tüm hastalar öncelikle poliklinikte muayene edilip sonrasında ayrıntılı fundus çizimleri yapılabilmesi ve dijital olarak bulguların kaydedilebilmesi için genel anestezi altında tekrar muayene edildi. Tümörün boyutunun belirlenmesi için B-scan ultrasonografi uygulandı. Daha önce sistemik kemoterapi veya herhangi bir tedavi almamış hastalar Grup 1; dış merkezde veya kliniğimizde sistemik kemoterapi ve lokal tedavi almış olan hastalar Grup 2 olarak sınıflandırıldı. İntra-arteriyel kemoterapi kararı girişimsel nöroradyoloji ve pediatrik onkoloji ile konsülte edilerek verildi. Tüm girişimler öncesinde hasta yakınlarından aydınlatılmış onam alındı.

3.3 GİRİŞİM VE TEDAVİ TEKNİĞİ

İntra-arteriyel kemoterapi prosedürü ameliyathanede genel anestezi altında hospitalize edilerek Girişimsel Nöroradyoloji Kliniği'nde uygulandı. Tüm hastaların kemocerrahinin uygulanacağı gün sabahında kliniğimize yatışı yapıldı. Tüm hastalarda girişim şu şekilde

uygulandı: 4-French (4F) arteriyel kılıf, hazırlanmış ve steril olarak örtülmüş femoral arter bölgesine yerleştirildi. 1.3 mm'lik kateter (4F) yardımıyla ipsilateral internal karotid arter kateterize edildi. Floroskopi rehberliğinde lateral projeksiyon görüntüleri alınarak seri çekimlerle gözün ve serebral vasküler yapıların görüntülenmesi sağlandı. Böylece internal karotid arterden oftalmik arter orifisine ulaşıldı. Floroskopi altında oftalmik arterin ipsilateral proksimal parçası Prowler 10 mikrokateter (Codman & Shurtleff Inc., Raynham, MA) ile kateterize edildi ve doğrulayıcı anjiyografik görüntü (koroidal blush) alındı (**Resim 2.6A**).

Kemoterapötik ajan, 15 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak 15 dakika süresince (1 ml/dak olmak üzere) enjekte edildi. İnfüzyon bittikten sonra lateral arteriogram çekilerek işlem ile ilgili olabilecek vazospazm, emboli veya arterial diseksiyon gibi komplikasyonlar kontrol edildi. Eğer bir hasta aynı seansta çift taraflı tedavi edilecekse, tek tarafa ilaç veya ilaçlar uygulandıktan sonra, kateter aortaya kadar geri çekilmek suretiyle diğer taraftaki oftalmik artere girilerek işlem tamamlandı. İşlem sonunda kateter geri çekilerek, femoral kılıf alındı ve femoral arter hemostazı sağlanana kadar kasık bölgesine el ile bastırıldı. Hastalar anesteziden uyandırıldıktan sonra 24 saat Göz Servisi'nde izlendi. Ertesi gün pansuman yapılarak (herhangi bir ilaç reçete edilmeden) hasta taburcu edildi.

Intraarteriyel kemoterapide primer kemoterapötik ajan olarak melfalan kullanıldı. Eğer birden fazla ilaç kullanılması düşünüldü ise ilk olarak melfalan verildi, ikinci ilaç (topotekan) hemen ardından uygulandı. Gobin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma dikkate alınarak dozlar globun boyutuna göre belirlendi [< 1 yaş: 4 mg, 1-3 yaş : 5 mg, > 3 yaş: 7.5 mg] (99). İki ilaç kullanım kararı klinik yanıtı göre alındı. İkisi primer, diğer ikisi de sekonder tedavi edilen gruptan olan toplam 4 olguda solid tümör nüksü nedeniyle ek olarak topotekan kullanıldı. Karboplatin, sklerozan etkisi –oftalmik arter ve retinokoroidal vasküler incelmeye neden olduğundan- hiçbir hastada kullanılmadı.

3.4 HASTA DEĞERLENDİRİLMESİ VE TAKİBİ

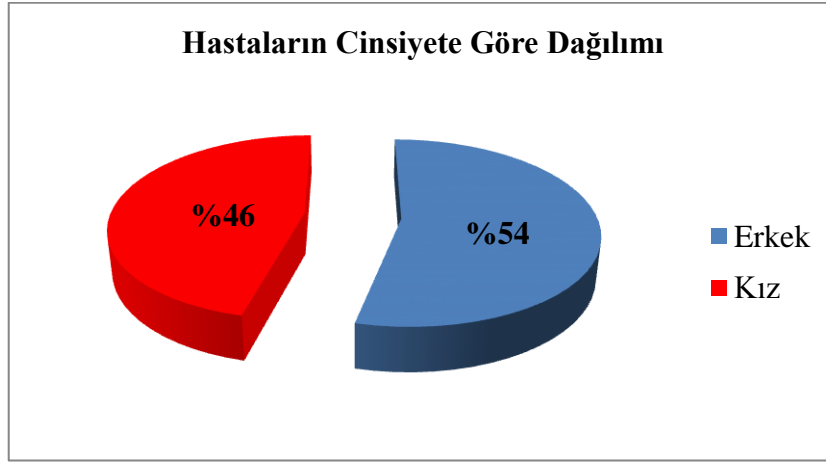
Tümör kontrolü sağlanana kadar tüm hastalar oküler onkolog ve pediatrik onkolog tarafından aylık takiplerde değerlendirildi. Oftalmik muayene, kooperasyonu uygun hastalarda görme keskinliği, göz hareketleri değerlendirilmesi, Retcam dijital fundus görüntüleme (Massie Industries, Dublin, CA, ABD) ve fundus çizimlerini de içeren detaylı fundus muayenesini içermektedir. Tüm hastalarda oftalmik muayene İAK uygulanmadan 1-7 gün önce ve aylık takiplerle yapıldı. Pediatrik değerlendirmede hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı ve rutin biyokimya dikkate alındı. Bilateral olgularda yılda bir kez beyin ve orbita MRG yapıldı.

Her hastaya ayda bir toplam 3 İAK alması planlanarak tedavi protokolüne başlandı. Eğer 3 işlem öncesi tümör kontrol altına alındıysa tedaviye son verilerek hasta takibe alındı. Tümör kontrolü sağlanamadıysa işleme devam edildi. Stabil izlemlerde, oftalmolojik ve pediatrik onkoloji muayenelerine 2-4 ayda bir tekrar edildi.

Her hastanın cinsiyeti (erkek, kız) ve tanı alma yaşı (ay) kaydedildi. Anestezi altında ayrıntılı göz muayenesi yapılarak lateralite (unilateral, bilateral), Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması, göz içi basınç (Schiotz tonometresi ile) ölçümü, fundus çizimleri ve Retcam fundus görüntülemeleri kaydedildi. İndirekt oftalmoskopi ve ultrasonografi kullanılarak her bir tümörün en büyük taban çapı (milimetre) ve kalınlığı (milimetre), optik sinir ve foveaya uzaklığı, vitreus ve subretinal tümör tohumlarının varlığı, kaç kadranda tümör tohumlarının olduğu, subretinal sıvı varlığı, retina dekolmanının yüzde olarak oranı kaydedildi. İAK sayısı, primer olarak tedavi edilen grupta (Grup 1) İAK sonrası alınan ek tedaviler ve bunların nedenleri, sekonder tedavi edilen grupta (Grup 2) İAK öncesi kaç kür kemoterapi verildiği veya almış olduğu lokal tedaviler, sistemik ve oküler komplikasyonlar, metastaz veya ölüm, toplam takip süresi (ay olarak) kaydedildi.

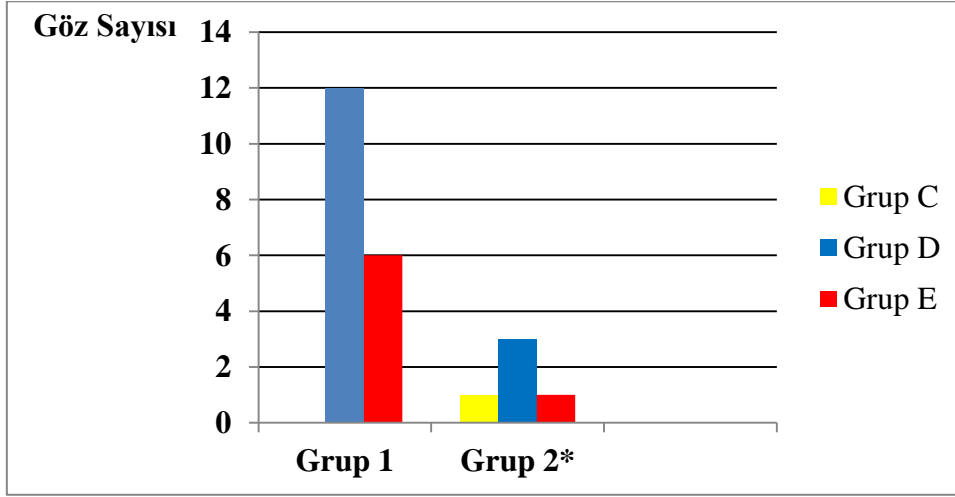
4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları, Tümör biriminde Şubat 2011 ve Nisan 2014 tarihleri arasında (3 yıllık periyod), 75 retinoblastomlu olgudan 26'sına (29 göz) süperselektif intra-arteriyel kemoterapi (İAK) uygulandı. Bunlardan 16 hastanın 18 gözü primer olarak (Grup 1) (%25) (**Tablo 4.2. ve 4.3.**); 10 hastanın 11 gözü sekonder olarak (Grup 2) (%13) süperselektif İAK ile tedavi edildi (**Tablo 4.4. ve 4.5.**). Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın 14'ü erkek (%54), 12'si (%46) kızdı (**Grafik 4.1.**). Tanı aldığı anda Grup 1'deki hastaların yaşları 8 ile 55 ay arasındaydı (ortalama, 19 ay; median, 13 ay). Kliniğimize refere edildiği anda Grup 2'deki hastaların yaşları 12 ile 52 ay arasındaydı (ortalama, 27 ay; median, 26 ay). Primer tedavi edilen grupta (Grup 1) 9 erkek ve 7 kız hasta vardı. Sekonder tedavi edilen grubun (Grup 2) ise 5'i erkek ve 5'i kız idi.



Grafik 4.1. : Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların 17'sinde unilateral (Grup 1, n=12; Grup 2, n=5), 9'unda bilateral (Grup 1, n=4; Grup 2, n=5), tümör tutulumu vardı. Bilateral İAK 3 hastaya uygulandı (Grup 1, n=2; Grup 2, n=1). Grup 1'de bilateral tümör tutulumu olan 4 olgudan 2'sine; Grup 2'de bilateral tümör tutulumu olan 5 olgudan 1'ine bilateral İAK uygulandı. Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasına göre Grup 1'de 12 göz (%67) Grup D, 6 göz (%33) Grup E idi. Grup 2'de kliniğimizde İAK tedavisi dışında tedavi başlanıp da sonrasında kurtarma tedavisi olarak İAK uygulanan hastaların sistemik kemoterapi almadan önceki sınıflandırmasında 1 göz Grup C (%20), 3 göz Grup D (%60), 1 göz (%20) ise Grup E idi (**Grafik 4.2.**). Diğer 6 göz dış merkezde daha önce tedavi aldığı için ICRB'ye göre sınıflandırma yapılamadı. Kurtarma tedavisi olarak İAK uygulandı.



*Grup 2'deki 6 gözün ICRB'ye göre sınıflaması yapılamadı.

Grafik 4.2. : Grup 1 ve Grup 2'deki gözlerin Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasına göre dağılımı

Grup 1'de retinoblastomlu 16 hastaya toplam 56 oftalmik arter kateterizasyonu uygulandı. Grup 1'deki hastalar İAK tedavisi öncesinde herhangi bir tedavi almadı. Uygulanan 56 işlemde 55'i teknik olarak başarılı oldu (%98). Bir hastada oftalmik arter giriş anomalisi nedeniyle kemoterapötik ajan verilemeden işlem sonlandırıldı. Bu hastanın her iki gözünde de daha sonra sistemik kemoterapi ve lokal tedavilerle tam regresyon sağlandı (**Tablo 4.2., Hasta No:3**) Grup 2'de 10 hastaya 25 oftalmik arter kateterizasyonu uygulandı. Uygulanan 25 işlemde 23'ü başarılı oldu (%92). Bir hastada oftalmik arter girişi darlığı nedeniyle işlem sonlandırıldı. Diğerinde ise hastanın 2. İAK prosedürü sırasında anafilaksi gelişmesi nedeniyle girişim sonlandırıldı. Oftalmik arter darlığı olan hastada tek taraflı tutulum vardı. Bu göze fokal tedaviler uygulandı. Fakat tedaviye rağmen vitreus tümör tohumlarının persiste etmesi nedeniyle enükleasyon uygulandı (**Tablo 4.4., Hasta No:5**). Anafilaksi gelişen hastanın Çocuk Hastalıkları Yoğun Bakım Servisi'nde tam rehabilitasyonu sağlandı. Hastanın sonraki göz muayenelerinde tümörde tam regresyon sağlandığı gözlemlendi ve ek tedaviye ihtiyaç duyulmadı (**Tablo 4.4., Hasta No:10**). Grup 2'de bilateral tutulumu olan bir diğer hastada 2. İAK işlemi bittikten sonra yüz ve vücut üst yarısında ödem, kusma, ateş gözlemlendi. Tedavi ile genel durumunda düzelme oldu. Bu hasta bilateral İAK tedavisi aldı. Takiplerinde bir gözüne enükleasyon uygulandı. Diğer gözüne 2 İAK sonrası rekürren vitreus tümör tohumlarının devam etmesi nedeniyle 4 kez intravitreal melfalan tedavisi uygulanarak tam kontrol sağlandı (**Tablo 4.4., Hasta No:7**).

Grup 1'de tedavi uygulanabilen 15 hastanın 17 gözünde tedavi öncesi ortalama tümör taban çapı 14 mm (aralık, 13-24 mm; median, 17 mm); tümör kalınlığı ortalama 8.5 mm (aralık, 3-13 mm; median, 8.5 mm) idi. Tümör ile optik disk arasındaki ortalama mesafe 1.3

mm (aralık, 0-8 mm; median, 0); tümör ile fovea arasındaki mesafe ortalama 1.8 mm (aralık, 0-8 mm; median, 1 mm) idi. Grup 1’de tedavi öncesi subretinal tümör tohumları 12 gözde (%71), vitreus tümör tohumları 9 gözde (%53), ve retina dekolmanı 9 gözde (%53) bulunmaktaydı. Grup 2’de tedavi uygulanabilen 10 gözden sadece 4’ünde tedavi öncesi tümör boyutlarının verilerine ulaşılabildi. Diğer hastalar dış merkezden tedavi alarak geldiği için tümör boyutlarına ulaşamadı. Grup 2’de tedavi öncesi ortalama tümör taban çapı 19 mm (aralık, 12-24 mm; median, 20 mm); tümör kalınlığı ortalama 9.7 mm (aralık, 6-11 mm; median, 11 mm) idi. Tümör ile optik disk arasındaki ortalama mesafe 1.5 mm (aralık, 0-4 mm; median, 1 mm); tümör ile fovea arasındaki mesafe ortalama 2.7 mm (aralık, 0-7 mm; median, 2 mm) idi. İntra-arteriyel tedavi öncesinde her iki grupta da ön kamarada tümör tohumları, iris neovaskülarizasyonu, neovasküler glokom ve vitreus içi kanama bulunmamaktaydı. Tüm hasta yakınlarına İAK’ya alternatif tedavi olarak enükleasyonun da bir tedavi seçeneği olabileceği detaylıca anlatıldı.

Grup 1’deki hastalara 2-5 arasında İAK prosedürü uygulandı (ortalama, 3.2; median, 3). Primer kemoterapötik ajan olarak melfalan (17 göz, %100), ek olarak topotekan kullanıldı (2 göz, %12). Grup 1’de 5 hastada (%31) tümör kontrolü yalnızca iki İAK prosedürü ile sağlandı. Grup 2’deki hastalara ise 1-5 arasında İAK prosedürü uygulandı (ortalama, 2.2; median, 2). Primer kemoterapötik ajan olarak melfalan (10 göz, %100), ek olarak topotekan kullanıldı (1 göz, %10). Karboplatin her iki grupta da sklerozan etkisi nedeni ile İAK işleminde kullanılmadı.

İntra-arteriyel kemoterapi tedavisi sonunda, Grup 1’de 13 gözde (%76) tam regresyon, 4 gözde (%24) parsiyel regresyon gözlemlendi. Yanıt alınamayan hiçbir göz olmadı. 17 gözden 11’inde (%65) tam regresyon sağlandı. Grup 2’de İAK ile tedavi edilebilen 10 gözden, ortalama 16 ay (aralık, 12-36 ay) takip süresince 3 göz (%30) enükleasyondan kurtarılabildi (**Tablo 4.1**). Başlangıçta Grup 1’de 17 gözden 9’unda (%53) vitreus tümör tohumları saptandı. Vitreus tümör tohumları 1-4 kadran arasında (ortalama, 2.2 kadran; median, 2 kadran) tutulum göstermekteydi. Tedavi sonrasında vitreus tümör tohumlarında 3 gözde (%33) tam yanıt, 4 gözde parsiyel yanıt (%44) ve 2 gözde (%22) nüks gözlemlendi. Parsiyel yanıt alınan 4 gözden 3’üne enükleasyon (2 göze solid tümör nüksü nedeniyle, diğerine persiste eden vitreus tohumları ve vitreus içi kanama nedeniyle) uygulandı. Parsiyel yanıt alınan diğer göze ise intravitreal melfalan enjeksiyonu uygulandı. Rekürren vitreus tümör tohumları görülen diğer 2 göze enükleasyon uygulandı. Tedavi süresince Grup 1’deki herhangi bir hastada iris neovaskülarizasyonu, neovasküler glokom veya ön kamarada tümör tohumları gözlenmedi. Subretinal tümör tohumları olan 8 gözden 1’ine (%12.5), vitreus tümör tohumları

olan 5 gözden 2'sine (%40), hem subretinal hem de vitreus tümör tohumları olan 4 gözden 3'üne (%75) enükleasyon uygulandı. Grup 2'de 1 gözde neovasküler glokom, 2 gözde ön segment tutulumu (psödohipopyon) gözlendi. Ön segment tutulumu saptanan bu olgulara enükleasyon uygulandı.

İAK sonrası	Grup 1		Grup 2	
	n	%	n	%
Glob kurtarma				
Var	11	65	3	30
Yok	6	35	7	70

Tablo 4.1. : Hastaların gruplara göre glob kurtarma oranları

Sistemik kemoterapi ve lokal tedavilerle daha önce başarısız olan olgulardan (Grup 2) 10 göze uygulanabilen İAK, 3'ünde (%30) solid tümör nüksü, 4'ünde (%40) vitreus tümör tohumları, 2'sinde (%20) vitreus tümör tohumları ve solid tümör nüksü, 1'inde (%10) ise subretinal tümör tohumları nedeniyle yapıldı. Grup 2'de 10 gözde İAK tedavisine başlangıçta cevap alınsa da ortalama 16 ay (12-36 ay aralığında) takip süresince glob kurtarma 10 gözden 3'ünde (%30) sağlanabildi.

Grup 1'de tedavi öncesi retina dekolmanı, İAK uygulanan 17 gözden 8'inde (%47) vardı. Subretinal sıvı 1 ile 4 kadran arasındaydı (ortalama, 2.9 kadran; median, 3 kadran). Total retina dekolmanı 3 olguda vardı. Tedavi sonrasında retina dekolmanında 6 gözde (%75) tam regresyon, 1 gözde (%12.5) parsiyel regresyon ve 1 gözde (%12.5) herhangi bir değişim gözlenmedi. Total retina dekolmanı bulunan 3 gözden 2'sinde (%67) tam regresyon sağlandı. Diğer taraftan tedavi öncesinde retina dekolmanı bulunmayan 2 gözde retina dekolmanı gelişti. Grup 2'de İAK tedavisi almadan önce 10 gözden 2'sinde (%20) retina dekolmanı vardı. Bu iki olgudan birinde total retina dekolmanı vardı. Tedavi sonrasında total retina dekolmanı bulunan gözde tam regresyon sağlandı. Diğer olguda ise total retina dekolmanı gelişti.

Grup 1'de 9 gözde (%53) tümör nüksü gözlendi. 9 gözdeki nüks, 5'inde (%56) solid tümör, 2'sinde (%22) vitreus tümör tohumları, 1'inde (%11) subretinal tümör tohumları, 1'inde (%11) periferik yeni tümör oluşumu şeklindeydi. Enükleasyon 6 göze (%35) uygulandı. 3 gözde solid tümör nüksü, 2 gözde vitreus tümör tohumları, 1 gözde vitreus içi kanama ve persistan vitreus tümör tohumları nedeniyle enükleasyon uygulandı. Bir gözde subretinal tümör tohumlarını kontrol etmek için transpupiller termoterapi kullanıldı. Kriyoterapi 4 göze uygulandı. Dört gözden 1'inde vitreus tümör tohumlarıyla birlikte olan

Tablo 4.2. Primer İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastaların (Grup 1) Demografik Özellikleri ve Tedavi Öncesi Tümör Özellikleri

Demografik Özellikleri				Tedavi Öncesi Tutulum Olan Gözde Tümör Özellikleri							
Olgu No	Yaş (ay) / Cinsiyet	Lateralite	Diğer Göz	Tutulan Göz	ICRB Grup	Rb Taban Çapı (mm)	Rb Kalınlık (mm)	Vitreus* Tohumları	Subretinal* Tohumlar	RD (%)	Uzaklık Tümör - Optik Disk / Fovea (mm)
1	12 / E	U	N	OS	D	15	11	0	2	100	1 / 0
2	9 / E	U	N	OS	D	19	8	0	2	50	0 / 0
3 ^a	19 / E	B	Grup B	OS	E	18	10	0	1	100	0 / 2
4	6 / K	U	N	OD	D	15	8	2	0	0	0 / 0
5	55 / K	U	N	OD	D	13	8	2	0	0	8 / 7
6	28 / E	U	N	OS	D	18	13	1	2	0	0 / 3
7	8 / E	U	N	OD	D	17	7	1	0	0	1 / 5
8	10 / K	U	N	OD	E	24	9	1	4	100	0 / 1
9	30 / K	U	N	OS	D	20	10	4	2	0	0 / 1
10	8 / E	U	N	OS	D	18	7	0	2	75	0 / 0
11	10 / K	U	N	OS	D	14	6	0	2	50	0 / 0
12	30 / E	U	N	OD	E	24	12	4	0	0	0 / 1
13 ^b	41 / E	B	Grup C	OD	D	20	9	4	0	0	8 / 8
14	14 / K	U	N	OS	D	13	6	0	1	25	0 / 0
15.1 ^c	8 / E	B	Grup E	OD	E	16	11	0	2	75	0 / 0
15.2			Grup E	OS	E	24	11	0	4	100	0 / 0
16.1 ^c	20 / K	B	Grup E	OD	D	20	5	1	1	0	4 / 2
16.2			Grup D	OS	E	14	3	0	1	0	0 / 3

Kısaltmalar: B= bilateral; E= erkek; ICRB= Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması; K= kız; mm= millimetre; N= normal; OD= sağ; OS= sol; Rb= retinoblastom; RD= retina dekolmanı; U=unilateral.

* Tutulan kadran sayısı.

^a Bu hastaya oftalmik arter giriş anomalisi nedeniyle işlem uygulanamadı. 6 kür sistemik kemoterapi ve fokal tedavilerle hastanın her iki gözünde tam regresyon sağlandı.

^b Hastanın sağ gözüne (grup D) intra-arteriyel kemoterapi uygulandı. Sol gözüne (grup C) bir çok seansta fokal tedavi uygulanarak tam regresyon sağlandı.

^c Aynı anda iki taraflı tedavi uygulanan hastalar.

Tablo 4.3. Primer İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastaların (Grup 1) Tedavi Sonrası Tümör Özellikleri

Hasta No	İAK Sayısı	İAK ilacı	Rb taban çapı (mm)	Rb Kalınlığı (mm)	RD (%)	İAK sonrası Ek tedavi	Ek tedavi Uygulanma Nedeni	Ana Tümör Cevabı	Metastaz / ölüm	Takip Süresi (ay)
1	2	M	6	2	0	Yok	NA	TR	Yok	33
2	2	M	6	3	0	TTT	Rek. SRS (lokalize)	TR	Yok	32
3 ^a	1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	31
4	3	M	4	2	0	Yok	NA	TR	Yok	28
5	4	M	1	1	0	iv. melfalan (3)*, Kriyoterapi	Persistent VS	TR	Yok	28
6	3	M	11	4	100	Enükleasyon	Rek. VS (diffüz)	PR	Yok	24
7	2	M	6	4	0	Yok	NA	TR	Yok	22
8	4	M	12	3	50	Enükleasyon	Rek. VS (diffüz)	TR	Yok	22
9	4	M	7	3	100	Enükleasyon	Solid tümör nüksü	PR	Yok	20
10	2	M	6	3	0	Yok	NA	TR	Yok	20
11	4	M	9	2	50	Enükleasyon	Rek. SRS (diffüz)	TR	Yok	21
12	5	M, T	16	5	0	iv. melfalan (2)*, Enükleasyon	Persistent VS (diffüz), solid tümör nüksü	PR	Yok	18
13	2	M	NA ^b	NA ^b	NA ^b	Enükleasyon	Persistent VS, VİK	PR	Yok	16
14	4	M,T	9	1	0	Plak radyoterapi	Solid tümör nüksü	TR	Yok	16
15.1	4	M	6	3	0	Kriyoterapi	Periferal tümörler	TR	Yok	15
15.2	4	M	10	5	0	Kriyoterapi	Periferal yeni tümörler	TR	Yok	15
16.1	3	M	10	1	0	iv. melfalan (1)*, Kriyoterapi	Persistent VS, solid tümör nüksü	TR	Yok	13
16.2	3	M	9	2	0	Yok	NA	TR	Yok	13

Kısaltmalar: İAK= intra-arteriyel kemoterapi; iv= intravitreal; M= melfalan; NA= non-available (uygulanabilir değil); PR= parsiyel regresyon; Rb= retinoblastom; RD= retina dekolmanı; Rek= rekürren; SRS= subretinal seedler; T=topotecan; TR= tam regresyon; TTT= transpupiller termoterapi; VİK= vitreus içi kanama; VS= vitreus seedler.

^a Bu hastaya oftalmik arter giriş anomalisi nedeniyle işlem uygulanamadı.

^b Vitreus içi kanama nedeniyle fundusun görüntülenmesi mümkün olmadı.

* Parantez içindeki sayı toplam intravitreal enjeksiyon sayısını göstermektedir.

periferdeki ana tümöre birden çok sayıda kriyoterapi uygulandı. Bir diğerinde solid tümör nüksü için kriyoterapi gerekli görüldü. İki taraflı tutulumu olan bir olguda da periferik yeni tümörler nedeniyle kriyoterapi uygulandı. Plak radyoterapi 1 olguda solid tümör nüksü nedeniyle uygulandı. 3 göze persiste eden vitreus tümör tohumları nedeniyle intravitreal melfalan enjeksiyonu uygulandı. Hiçbir hastaya dışsal radyoterapi uygulanmadı.

Grup 2’de İAK öncesinde tüm hastalara kliniğimizde veya başka merkezde sistemik kemoterapi uygulanmıştı. İAK öncesinde hastalara verilen ortalama kemoterapi sayısı 5.8 (aralık, 1-12; median, 6) idi. İAK tedavisi alana kadar Grup 2’deki hastalardan 5’ine (%50) ek olarak lokal tedaviler uygulandı. 2 göze TTT, 5 göze kriyoterapi, 1 göze intravitreal melfalan (2 kez), 1 göze plak radyoterapi uygulandı (**Tablo 4.5.**). Grup 2’de 10 gözden 7’sine solid tümör nüksü ve rekürren vitreus tümör tohumları (n=3), ön segment tutulumu (n=2), neovasküler glokom (n=1), solid tümör nüksü ve vitreus içi kanama (n=1) nedeniyle enükleasyon uygulandı.

Grup 1’de 56 oftalmik arter kateterizasyonu gerçekleştirildi. Başlıca görülen komplikasyonlar: 11 girişimde (% 20) geçici kapak ödemi, 6’sında (% 11) ptozis, 2’sinde (% 4) alında hiperemi idi. 2 hafta ve 4 ay arasında komplikasyonlarda düzelme görüldü. Koryoretinal atrofi 8 gözde (% 44) gözlendi. Trombüse bağlı femoral arter okluzyonu prosedürü ilk kez uyguladığımız hastanın ikinci girişiminde meydana geldi. Sistemik heparinizasyon ile iskemi önlendi. Bilateral tutulumlu bir hastada 2. İAK işlemi esnasında anafilaktoid reaksiyon görüldü. Tedavisinin devamında sistemik kemoterapi önerilmesine rağmen hasta yakınları İAK tedavisine devamı konusunda ısrar etti. 3. ve 4. kez uygulanan işlemlerde herhangi bir reaksiyon izlenmedi ve 15 aylık takipte tümörde tam regresyon görüldü (**Tablo 4.3., Hasta No:15**). Grup 2’de 25 oftalmik arter kateterizasyonu gerçekleştirildi. Başlıca görülen komplikasyonlar: 4 girişimde (% 16) geçici kapak ödemi, 1’inde (% 4) ptozis, 1 ‘inde (% 4) alında hiperemi idi. 1 hafta ve 3 ay arasında bu komplikasyonlarda düzelme görüldü. Koryoretinal atrofi 4 gözde (% 40) gözlendi. 1 hastada oftalmik arter darlığı nedeniyle işlem uygulanamadı. Oftalmik arter darlığı olan hastada tek taraflı tutulum vardı, fokal tedaviler uygulandı, yanıt alınamayınca enükleasyon uygulandı. (**Tablo 4.5., Hasta No:5**). **Tablo 4.6.**’da primer ve sekonder olarak intra-arteriyel kemoterapi uygulanan hastalarda görülen komplikasyonlar gösterilmektedir.

Çalışmamızda hiçbir hastada inme, nöbet, nörolojik sekel, sekonder lösemi, pinealoblastom gözlenmedi. Primer grupta hiçbir hastada metastaz ve ölüm gözlenmedi. Grup 2’deki hastalardan 2’sinde (%20) orbita nüksü ve beyin metastazı nedeniyle ölüm gözlendi.

Ölüm gözlenen unilateral tutulumu olan hastalardan biri, daha önce dış merkezde 6 kür sistemik kemoterapi alıp kliniğimize yönlendirilen bir hastaydı (**Tablo 4.5., Hasta No:8**). Hastaya ilk seçenek olarak enükleasyon önerildi. Enükleasyonu kabul etmeyen hasta yakınlarına intra-arteriyel kemoterapi seçeneği sunuldu. İki İAK tedavisi sonundaki izleminde solid tümör nüksü gözlemlendi. Enükleasyon önerilen hasta takibi bıraktı. 2 ay sonrasında iştah azalması ve baş ağrısı şikayetiyle çocuk acil polikliniğine başvuran hastanın göz muayenesinde vitreus içi kanama saptandı ve acil enükleasyon uygulandı. Hasta erken postoperatif dönemde beyin metastazına bağlı olarak kaybedildi. Ölüm gözlenen diğer olgunun sol gözünde aktif tümör ve total retina dekolmanı bulunmaktaydı (**Tablo 4.5., Hasta No:3**). Dış merkezde 3 kür sistemik kemoterapi sonrasında kliniğimizde 1 seans İAK ve ek olarak 3 kür sistemik kemoterapi aldı. İzlemlerinde sağ stabil, solda ise solid tümör nüksü gözlenen hastaya enükleasyon uygulandı. Enükleasyon materyalinin histopatolojik incelemesinde herhangi bir yüksek risk faktörü olmamasına rağmen hasta enükleasyon uygulandıktan 5 ay sonrasında orbita ve beyin metastazı nedeniyle kaybedildi.

Tablo 4.4. Sekonder İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastaların (Grup 2) Demografik Özellikleri ve Tedavi Öncesi Tümör Özellikleri.

Demografik Özellikler				İVK Öncesi Tutulum Olan Gözde Tümör Özellikleri							
Hasta No	Yaş (ay) / Cinsiyet	Lateralite	Diğer Göz	Tutulan Göz	ICRB Grup	Rb Taban Çapı (mm)	Rb Kalınlığı (mm)	Vitreus* Tohumları	Subretinal* Tohumlar	İAK alma nedeni	İVK sayısı (İAK öncesi / Toplam)
1	38 / E	B	Enükle	OS	NA	NA	NA	NA	NA	RB, Rek. VS	9/9
2	28 / E	B	Regrese	OD	NA	NA	NA	NA	NA	RB	12/12
3	27 / E	B	Grup B	OS	D	24	11	0	3	Rek. SRS	3/6
4	20 / K	U	N	OS	D	18	11	1	1	Rek. VS	6/6
5 ^a	26 / K	U	N	OS	D	21	10	2	0	RB, Rek. VS	6/6
6	39 / E	U	N	OS	NA	NA	NA	NA	NA	RB	6/6
7.1 ^b	13 / K	B	Grup E	OD	C	12	6	1	0	Rek. VS	1/1
7.2 ^b			Grup C	OS	E	22	11	4	2	Rek. VS	1/1
8	52 / E	U	N	OS	NA	NA	NA	NA	NA	RB	6/6
9	14 / K	B	NA	OD	NA	NA	NA	NA	NA	RB, Rek. VS	7/7
10	10 / K	U	N	OD	NA	NA	NA	NA	NA	Rek. VS	2/2

Kısaltmalar: B= bilateral; E= erkek; ICRB= Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması; İAK= intra-arteriyel kemoterapi; İVK= intravenöz kemoterapi; K= kız; mm= millimetre; N= normal; OD= sağ; OS= sol; Rb= retinoblastom (ana tümör) ; Rek.=rekürren; SRS= subretinal seedler, U=unilateral, VS= vitreus seedler.

* Tutulan kadran sayısı

^a Oftalmik arter darlığı nedeniyle işlem gerçekleştirilemedi. Bu hastaya sistemik kemoterapi ve fokal tedaviler uygulandı. Tedaviye rağmen solid tümör nüksü ve vitreusta yaygın tümör tohumları gözlenmesi sonucu enükleasyon uygulandı.

^b Aynı anda iki taraflı tedavi uygulanan hasta.

Tablo 4.5. Sekonder İntra-arteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastaların (Grup 2) Tedavi Sonrası Tümör Özellikleri.

Hasta No	İAK Sayısı	İAK İlacı	Önceki Lokal Tedavi	Solid Tümör Cevabı	VS Cevabı	SRS Cevabı	Enükleasyon	Enükleasyon Nedeni	Metastaz	Ölüm	Takip Süresi (ay)
1	3	M	Laser, Kriyoterapi	PR	Rekürrens	NA	Var	Rek. VS, Solid tm rek.	Yok	Yok	13
2 ^a	5	M,T	NA	TR	Rekürrens	NA	Var	Ön segment tutulumu	Yok	Yok	12
3 ^b	1	M	Yok	TR	NA	TR	Var	NVG	Var	Var	12
4	1	M	Laser, Kriyoterapi	TR	TR	TR	Yok	-	Yok	Yok	36
			iv. melfalan (2)* , Brakiterapi								
5 ^c	1	NA	Laser, Kriyoterapi	NA	NA	NA	Var	Rek. VS, Solid tm rek.	Yok	Yok	31
6	3	M	Kriyoterapi	TR	NA	NA	Var	VİK, ön segment tutulumu	Yok	Yok	18
7.1	2	M	Kriyoterapi	TR	TR	NA	Yok	-	Yok	Yok	14
7.2	2	M	Yok	TR	PR	Persistan	Var	Rek. VS, Solid tm rek.	Yok	Yok	14
8 ^b	2	M	Yok	PR	NA	Persistan	Var	VİK, Solid tm rek.	Var	Var	7
9	3	M	Kriyoterapi	TR	NA	NA	Var	Yaygın agresif solid tm rek.	Yok	Yok	12
10	2	M	NA	NA	TR	NA	Yok	-	Yok	Yok	15

Kısaltmalar: İAK= intra-arteriyel kemoterapi; iv= intravitreal; M= melfalan; NA= uygulanabilir değil; NVG= neovasküler glokom; PR= parsiyel regresyon; Rek= rekürren; SRS= subretinal seedler; T= topotekan; tm= tümör; TR= tam regresyon, VİK = vitreus içi kanama, VS= vitreus seedler.

^a İAK prosedürlerinden son ikisinde melfalana ek olarak topotekan verildi. 5 İAK prosedürüne rağmen tümör kontrolü sağlanamadı ve dışsal radyoterapi uygulandı. Solid tümör nüksü gözlenince enükleasyon yapıldı (Başka merkezde).

^b Orbita ve beyin metastazı nedeniyle ölen hastalar.

^c Oftalmik arter darlığı nedeniyle işlem gerçekleştirilemedi. Bu hastaya sistemik kemoterapi ve fokal tedaviler uygulandı. Unilateral tutulumlu hastaya sonrasında enükleasyon uygulandı

* Parantez içindeki sayı toplam intravitreal enjeksiyon sayısını göstermektedir.

Tablo 4.6. Primer (Grup 1) ve Sekonder (Grup 2) Olarak İnterarteriyel Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Görülen Komplikasyonlar

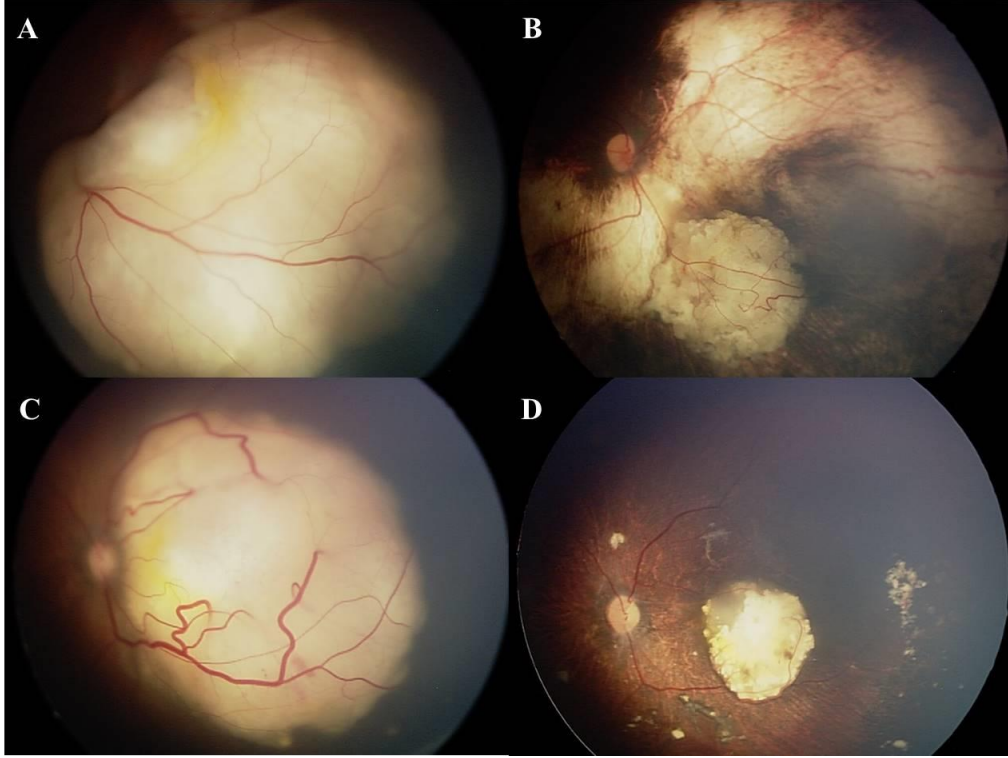
Komplikasyonlar	Grup 1* Göz Sayısı (% / 55 kateterizasyon) ^a [% / 17 göz]			Grup 2* Göz Sayısı (% / 23 kateterizasyon) ^b [% / 10 göz]		
Perioküler						
Kapak ödemi	11	(20)	[65]	4	(17)	[40]
Ptozis	6	(11)	[35]	1	(4)	[10]
Deri hiperpigmentasyonu (alın)	2	(4)	[12]	1	(4)	[10]
Ekstraoküler kas paralizisi	0	(0)	[0]	0	(0)	[0]
İnterarteriyel						
İnternal karotid arter oklüzyonu	0	(0)	[0]	0	(0)	[0]
Oftalmik arter oklüzyonu	0	(0)	[0]	0	(0)	[0]
Koryoretinal atrofi, lokalize	4	(7)	[24]	1	(4)	[10]
Koryoretinal atrofi, diffüz	4	(7)	[24]	3	(13)	[30]
Vitreus içi kanama	1	(2)	[6]	2	(8)	[20]
İnterkranyal						
Stroke	0	(0)	[0]	0	(0)	[0]
Nöbet	0	(0)	[0]	0	(0)	[0]
Nörolojik sekel	0	(0)	[0]	0	(0)	[0]
Sistemik						
Bulantı ve kusma	5	(9)	[29]	3	(13)	[30]
Uzuv iskemisi (femoral arter oklüzyonu)	0	(0)	[0]	0	(0)	[0]
Anafilaksi	1	(2)	[6]	2	(8)	[0]

* Bazı hastalarda birden fazla komplikasyon birlikte görüldü.

^a Grup 1’de bir hastada femoral arter oklüzyonu görüldü. Grup 1’de bir başka hastada anafilaksi 2. İAK işlemi sırasında görüldü.

^b Grup 2’de bir hastada oftalmik arter darlığı nedeniyle işlem uygulanamadı.

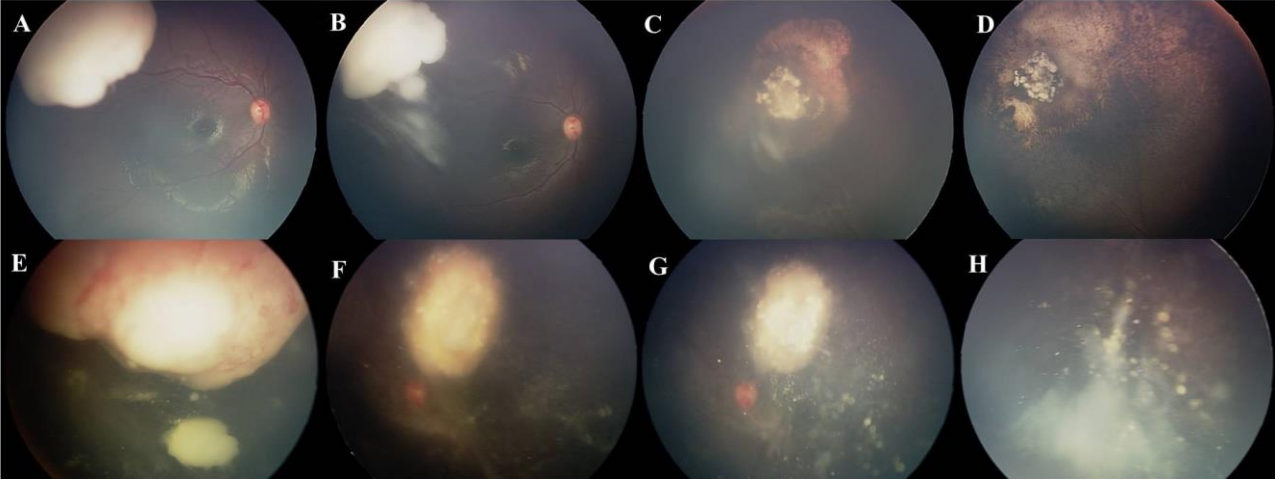
4.1 OLGU SUNUMLARI



Resim 4.1. : Primer intra-arteriyel kemoterapi uygulanan retinoblastomlu hastaların fundus görüntülemesi. (Tuncer S arşivinden)

Primer tedavi edilen gruptaki hastalardan (Grup 1) başarılı ile tedavi edilen iki olgu: 9 aylık erkek hasta unilateral tutulumlu, sol gözünde grup D retinoblastom vardı (**Resim 4.1A**). Hastaya 2 İAK prosedürü uygulandı. Tedavi sonrasında 32 aylık takip süresi sonunda yaygın koryoretinal atrofi ile birlikte kalsifiye tam regrese tümör gözlendi (**Resim 4.1B**). Grup 1'deki diğer bir olguda (8 aylık erkek hasta) tek taraflı (sol göz) grup D retinoblastom vardı (**Resim 4.1C**). Hastaya 2 İAK işlemi uygulandı. Tedavi sonrasında 20 aylık takip süresi sonunda tam regresyon görüldü (büyük oranda kalsifiye olmak üzere bir bölümünde fish flesh regresyon) (**Resim 4.1D**).

Sekonder intra-arteriyel kemoterapi ile tedavi edilen bir olgunun her iki gözünün tedavi aşamaları: 13 aylık kız hasta kliniğimize sol gözde içe kayma şikayeti ile başvurdu. Sağ gözde grup C (**Resim 4.2A**), sol gözde grup E (**Resim 4.2E**) olmak üzere bilateral tutulum gösteren retinoblastom tespit edildi. Tedavide ilk olarak 1 kür sistemik kemoterapi ve sağ gözde ana tümöre kriyoterapi uygulandı. 1 kür sistemik kemoterapi sonrasında sağda tümörde küçülme ve vitreus tümör tohumları (**Resim 4.2B**); solda ise ana tümörde belirgin küçülme ve kalsifikasyon görüldü (**Resim 4.2F**). Rekürren vitreus tümör tohumları nedeniyle hastaya bilateral İAK verilmesi kararlaştırıldı. 2 İAK prosedürü sonrasında sağ gözde tümörde belirgin kalsifikasyon, çevresinde kriyoterapiye bağlı skarlar gözlendi ve devam eden vitreus tümör tohumları izlendi (**Resim 4.2C**).



Resim 4.2. : Sekonder olarak intra-arteriyel kemoterapi uygulanan bilateral retinoblastomlu bir hastanın fundus görüntülemesi. (Tuncer S arşivinden)

Sol göze ise devam eden vitreus tohumlar (**Resim 4.2G**) ve altta görülen yoğun vitreus bulutu nedeniyle (**Resim 4.2H**) takipten 3 ay sonrasında enükleasyon uygulandı. Sağ gözde devam eden vitreus tohumlar nedeniyle hastaya 4 kez intravitreal melfalan tedavisi uygulandı. Tedavi sonunda sağ gözde tümörde tamamen kalsifikasyon ve tam regresyon gözlemlendi. Tümör çevresinde ise retina pigment epitel atrofisi gözlemlendi (**Resim 4.2D**).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Türk hasta popülasyonunda göz içi retinoblastomun tedavisinde primer ve sekonder tedavi olarak uygulanan süperselektif intra-arteriyel kemoterapinin başlangıç (3 yıllık) klinik sonuçları değerlendirilmektedir. Çalışmamızda, bu teknik yüksek oranda (%96) başarı ve minimal yan etkiyle uygulanmıştır. Primer grupta glob kurtarma oranı %65, sekonder grupta bu oran %30 düzeyindedir. Primer grupta yaşam oranı %100, sekonder grupta %80 bulunmuştur. Histopatolojik olarak yüksek riskli olguların hemen tamamı Grup D ve Grup E retinoblastom sınıfında yer almaktadır. Çalışmamıza dahil olan olguların biri hariç tamamında ileri evre retinoblastom (Grup D ve E ICRB) bulunmaktaydı. Dolayısıyla, bu tip ileri evre retinoblastomlu hastalarda intra-arteriyel kemoterapi uygulanırken metastaz riski her zaman göz önünde bulundurulmalı ve önceki tedavilere cevabın sınırlı olduğu durumlarda enükleasyon mutlaka zamanında uygulanmalıdır.

Histopatolojik olarak tümörün optik sinire, uveyaya veya her ikisine birden invazyonu retinoblastomun yüksek riskli olduğunu gösterir (100-102). Grup D ve E tümörlerde yüksek risk kriterleri daha sık görülmektedir. Bunun anlamı, bu grup tümörlerde metastaz riskinin daha fazla olmasıdır. İleri evre retinoblastomun standard tedavisi enükleasyondur (84). Enükleasyon metastazları önlemenin en etkili yoludur. Fakat bazı gözlerde radyoterapi, kemoterapi, TTT ve kriyoterapi gibi tedaviler enükleasyona alternatif olarak uygulanabilmektedir (103-104). İleri grup retinoblastomda ve görme beklentisinin düşük olduğu gözlerde bile gözün korunmasının hem kozmetik hem de psikolojik etkileri bulunmaktadır. Entegre orbital implantlardaki gelişmelere rağmen görme yetisi olmayan fizik bir göz bile proteze kıyasla daha iyi bir oküler motilite ve kozmetik görünüme sahiptir. Psikolojik olarak bir gözün kaybı hasta ve yakınları için uzun yaşam döneminde ciddi bir sakatlık olarak kabul edilir. Bu noktada son zamanlarda gündemde olan İAK ileri evre retinoblastomların tedavisinde yeni bir dönem başlatmıştır.

İAK, balon kateter (selektif) (20) veya mikrokateter (süperselektif) (105-106) kullanarak uygulanabilir. Selektif İAK'da melfalan dozu vücut yüzey alanına bağlıdır ve dilue edilmemiş (yüksek konsantrasyon) melfalan birkaç saniye içinde enjekte edilir. Süperselektif İAK'da, melfalan dozu glob boyutuna bağlıdır. Kullanılan doz genellikle 2.5 ile 7.5 mg aralığındadır. Dilue edilmiş melfalan genellikle 30 dakika içinde pompalama tekniği ile verilir (1 ml/dk). Bu çalışmada da, Abramson ve ark.'nın tanımladığı teknikle süperselektif İAK uygulanmıştır (105). Fakat farklı olarak melfalan 15 ml'ye kadar dilue edilmiş ve 15 dakika içinde enjekte edilmiştir. Yapılan bu değişiklik tedavi etkinliğinde bir değişime veya farklı bir komplikasyon gelişmesine neden olmamıştır.

Melfalan, güçlü alkilleiyici bir ajandır. Bölünen ve bölünmeyen hücrelerde sitotoksiktir, bu da onu etkili bir tümörosidal ajan yapmaktadır. Pediatrik onkolojide kemik iliği toksisitesi nedeniyle sistemik kullanımı sınırlıdır (107). İntra-arteriyel kemoterapide melfalanın tercih edilmesindeki en büyük etkenin klonojenik deneme sistemi içerisinde en etkili ilaç olduğunun tespit edilmiş olmasıdır (108). Yapmış olduğumuz çalışmada, tüm hastalara primer kemoterapötik ajan olarak melfalan kullanılmıştır. Beklenen tümör regresyonu 2-3 İAK'ye rağmen görülmediğinde melfalan ile birlikte bazı hastalarda topotekan kullanılmıştır. Primer grupta 2 hastada, sekonder grupta 1 hastada ek olarak topotekan verilmiştir. Ancak 3 hastada da topotekanın ek yararı görülmemiştir.

Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması intravenöz kemoterapinin başarısının belirlenmesinde prediktif olduğu kadar; İAK'nın başarısının belirlenmesinde de prediktiftir (61,104). Bu sınıflamaya göre intravenöz kemoterapi Grup A tümörlerin %100'ünde, Grup B tümörlerin %93'ünde, Grup C tümörlerin %90'ında, Grup D tümörlerin %47'sinde ve Grup E tümörlerin %25'inde tam tümör kontrolü sağlamıştır (104). Grup D ve E tümörlerdeki kontrol oranını artırmak için subkonjonktival karboplatin, intravitreal melfalan, İAK ve dışsal radyoterapi gibi ek tedaviler uygulanabilmektedir (109-112). Bizim çalışmamızda primer gruptaki amaç herhangi bir tedavi almamış ileri retinoblastomlu olgularda İAK'nın etkisini araştırmaktı. Sekonder grupta ise kliniğimizde veya dış merkezde daha önce sistemik kemoterapi ve lokal tedavi alan olgulardan başarısız olan olgulara İAK ile kurtarma tedavisi uygulayarak, her iki grubun enükleasyondan kurtarma oranlarını incelemektir. Çalışmamızda primer olarak İAK uygulanan olgularda glob kurtarma oranı %65, sekonder grupta ise %30 oranında bulunmuştur. Grup 1'deki hastaların tanı aldığı andaki yaş ortalaması 19 ay, Grup 2'deki hastaların tanı aldığı veya kliniğimize refere edildiği andaki yaş ortalamaları 27 ay idi. İki grup arasında glob kurtarma oranlarında belirgin farkın olması, Grup 2'deki hastaların kliniğimize daha geç başvurmuş olmasına bağlı olabilir. Bunun dışında, Grup 2'deki olgu sayısının az olması da yanıltıcı olarak düşük başarı oranına yol açtığı düşünülebilir. Benzer bir çalışma, Shields ve ark.'ları tarafından primer ve sekonder İAK verilen 70 göz üzerinde yapılmıştır (113). Glob kurtarma oranları primer grupta %72 iken; sekonder grupta %62 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada primer tedavi verilen grupta ileri evre retinoblastom olgularına ek olarak Grup B ve C tümörler de çalışmaya dahil edilmiştir. Bu durumun glob kurtarma oranları açısından bizim çalışmamıza kıyasla biraz daha yüksek başarı oranına neden olduğunu düşündürmektedir. Sekonder gruptaki olgulara ise öncelikle sistemik kemoterapi verilip solid tümör, subretinal ve vitreus tümör tohumları nüksü nedeni ile İAK uygulanmıştır. Bu çalışmadaki olguların sistemik kemoterapi öncesindeki grupları belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda sekonder olarak tedavi edilen olguların biri dışında tamamının ileri evre retinoblastom olması sebebiyle böyle bir farkın oluştuğu düşünülebilir.

İntra-arteriyel kemoterapi sonrasında tümör nüksü özellikle dikkat çeken konulardan biridir. Bu durum tek ajan olarak kullanılan kemoterapötiğe karşı direnç geliştiğini düşündürmektedir. Sistemik kemoterapide başarısızlığa ve sonrasında enükleasyona neden olan en sık durum tümör tohumlarının nüksüdür (114). İntravenöz kemoredüksiyon ile tedavi edilen 158 retinoblastomlu gözde, en sık nüks ilk 3 yılda gözlenmiştir (114). Buna karşın İAK sonrası tümör nüksü konusundaki klinik veriler çok sınırlıdır. Shields ve ark.'larının İAK tedavisi sonrasında tümör kontrolü sağladığı 16 gözün 3'ünde (%19) 2 yıl sonunda tümör nüksü gözlenmiştir (61). Bizim çalışmamızda primer grupta 8 gözde (%47) tümör nüksü gelişmiştir. Bu sekiz gözden 6'sına enükleasyon uygulanmıştır. 2 olguda tedavideki başarısızlık ana tümör nüksüne, diğer olgularda başlıca rekürren subretinal veya vitreus tümör tohumlarına bağlanmıştır. Grup 1'de enükleasyon uygulanan gözlerin %12'sinde sadece subretinal tümör tohumları, %40'ında sadece vitreus tümör tohumları ve %75'inde hem vitreus hem de subretinal tümör tohumları gözlenmiştir. 2012 yılında Abramson ve ark.'larının vitreus ve/veya subretinal tümör tohumları bulunan retinoblastomlu gözlerde primer İAK tedavisinin 2 yıllık glob koruma olasılıklarının sonuçlarını yayınladığı makalede bu oran, yalnızca subretinal tümör tohumları olan gözlerde %83, vitreus tümör tohumları olan gözlerde %64, her ikisinin de olduğu gözlerde %80 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da bu çalışmayı destekler nitelikte sonuçlar çıkmıştır. Sadece subretinal tümör tohumları bulunan olgularda İAK ile yüksek oranda kontrol sağlanmıştır. Sekonder tedavi uygulanan 10 gözden yalnızca 3'ü enükleasyondan kurtarılmıştır. Grup 2'de kemoredüksiyon ve lokal tedaviler sonucu kontrol sağlanamayan 7 gözden (%70) 4'ünde ana tümör ve/veya vitreus tümör tohumları nüksü gözlenmiş ve enükleasyona gereksinim duyulmuştur. Enükleasyonu gerektiren diğer nedenler arasında ön segment tutulumu (psödohipopyon) (n=2) ve neovasküler glokom (n=1) tespit edilmiştir. Shields ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada (113) sekonder İAK uygulanan 34 gözden %62'sinde glob kurtarılabilmıştır. Muen ve ark.'ların yapmış olduğu benzer bir çalışmada da (115) sekonder olarak tedavi edilen grupta 15 gözden 12'sinde (%80) İAK'nın etkili olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda tümör nüksünün gözlenmiş olması hastaların kliniğimize refere edildiği anda hastalığın ilerlemiş olması ile açıklanabilir. Bunun yanında, İAK'da genellikle tek ajan olarak kullanılan melfalana karşı direnç geliştiğini de düşündürmektedir. Multiajan İAK direnç problemini ortadan kaldırabilir ve multiajan sistemik kemoterapi gibi daha iyi terapötik sonuçlar sağlayabilir. Marr ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada (92) intravenöz kemoterapi ve/veya tek veya iki ajan İAK sonunda başarısız olan olgulara üç ajan İAK uygulanmıştır. 26 gözden 23'ünde enükleasyondan ve dışsal radyoterapiden bu kurtarma tedavisiyle kaçınılmıştır.

İleri evre retinoblastomda (Grup D ve E) tedavi oldukça zordur. Serimizde her iki gruptaki olgulardan 1 göz dışında tüm olgular Grup D ve E idi. Bu gözler sistemik kemoterapi veya

enükleasyon açısından potansiyel adaylardır. Shields ve ark.'ları sistemik kemoterapi ile glob kurtarma oranlarını grup D'de %47, grup E'de %23 olarak saptamışlardır (104). Son yayınlarında Shields ve ark.'ları süperselektif İAK ile 19 aylık takipte glob kurtarma oranlarını grup D'de %94, grup E'de %36 olarak saptamışlardır (113). Bizim serimizde primer tedavi uygulanan 12 Grup D gözden 8'inde (%66), 5 Grup E gözden 3'ünde (%60) ortalama 21 aylık takip sonunda glob kurtarımı sağlanmıştır. Ancak bizim çalışmamızın, süperselektif İAK uygulanan olgularımızın erken dönem sonuçlarını kapsaması, kısa izlem süresi ve daha önce yapılan çalışmalara göre daha az sayıda olgunun olması diğer çalışmalarla sonuçlar açısından farklılıklara neden olmuş olabilir.

İntra-arteriyel kemoterapinin komplikasyonları oküler ve sistemik olarak iki gruba ayrılır. Oküler komplikasyonlar erken fazda arteriyel (internal karotid veya oftalmik arter) oklüzyon ve orbital enflamasyon olarak görülürken, geç fazda koryoretinal atrofi ve iskemik koryoretinopati olarak karşımıza çıkmaktadır (116-117). Erken postoperatif komplikasyonlardan melfalan sitotoksitesisi sorumludur. Melfalan, venöz sisteme verildiğinde, orbita dışına çıkarak enflamatuvar reaksiyona neden olur ve ciddi orbital ödeme yol açar (115). Suzuki ve ark.'larının 343 hastanın 408 gözü ile yapmış olduğu çalışmada 20 yıllık takip sonunda %0.5 oranında hastada ciddi orbital enflamasyon ve koryoretinal atrofi gözlemlenmiştir (116). 2011 yılında Shields ve ark.'larının (117) retinoblastomda İAK tedavisi sonrası komplikasyonlarını bildirdikleri çalışmada tedavi edilen 16 gözde en sık gözlenen oküler komplikasyonlar kapak ödemi (13 göz, %81), geçici dismotilite ile orbital konjesyon (12 göz, %75), blefaroptozis (10 göz, %62) olarak sıralanmıştır. Tüm komplikasyonların 6 ay içinde gerilediği belirtilmiştir. İAK tedavisi sırasında ciddi okluziv vasküler problemlerle karşılaşılmış, 4 olguda oftalmik arter stenozu ve 3 olguda beraberinde santral retinal arter tıkanıklığı veya dal tıkanıklığı saptanmıştır. Çalışmalarında, geç dönemde 5 olguda koryoretinal atrofi görülmüştür. Bizim çalışmamızda, primer grupta (Grup 1'de) 17 gözde görülen başlıca komplikasyonlar, 11 gözde kapak ödemi (%65), 6 gözde ptozis (%35), 2 gözde alında hiperemi (%12) olarak sıralanabilir. Tüm komplikasyonların 2 hafta ile 4 ay arasında tamamen düzeldiği görülmüştür. Geç başlangıçlı koryoretinal atrofi 8 gözde (%50) (4'ü lokalize, 4'ü diffüz) saptanmıştır. Sekonder grupta (Grup 2'de) ise 10 gözde başlıca görülen komplikasyonlar, 4 gözde kapak ödemi (%40), 1 gözde ptozis (%10), 1 gözde alında hiperemi (%10) olarak sıralanabilir. Bu grupta da tüm komplikasyonların 1 hafta ile 3 ay arasında tamamen düzeldiği görülmüştür. Geç başlangıçlı koryoretinal atrofi 4 gözde (%40) (1'ü lokalize, 3'ü diffüz) saptanmıştır. Sekonder gruptaki olguların öncesinde sistemik kemoterapi ve lokal tedaviler aldığı göz önünde bulundurulursa, atrofik değişikliklerin tamamen İAK'dan kaynaklandığını söylemek doğru değildir. Çalışmamızda, her iki grupta da internal karotid arter veya oftalmik arter oklüzyonuna rastlanmamıştır. Grup 1'de total retina dekolmanı bulunan 3 gözden 2'sinde (%67) tam regresyon

sağlanmıştır. Diğer taraftan tedavi öncesinde retina dekolmanı bulunmayan 2 gözde tedavi sonrasında retina dekolmanı gelişmiştir. Grup 2’de İAK tedavisi almadan önce 10 gözden 2’sinde (%20) retina dekolmanı saptandı. Bu iki olgudan birinde total retina dekolmanı bulunmaktaydı. Tedavi sonrasında total retina dekolmanı bulunan gözde tam regresyon sağlandı. Diğer olguda ise total retina dekolmanı gelişti. Literatürde çok sık gözlenmediği belirtilse de (90) vitreus içi kanama Grup 1’de 1 gözde, Grup 2’de 2 gözde gelişmiştir.

Süperselektif İAK’nın sistemik komplikasyonları arasında erken dönemde vazovagal reflekse bağlı olarak bradikardi, cerrahi esnasında bronkospazm, serebrospinal enfarktüs, sepsis, lökopeni, bulantı ve kusma, femoral girişim yerinde hematoma ve femoral arter tıkanıklığına bağlı uzuv iskemisi görülür (116). Bizim yapmış olduğumuz girişimlerde internal karotid arterde ilerlerken veya oftalmik arterin kanülasyonu sırasında olguların yaklaşık %30-40’ında bradikardi gözlenmiştir. Tüm olgularda birkaç saniye içinde bu durumda düzelme olmuştur. Hiçbir olgumuzda bronkospazm görülmemiştir. Yamane ve ark.’larının balon kateter ile yaptığı girişimlerde de benzer oranda komplikasyonların görüldüğü bildirilmiştir (20). Çalışmamızda, erken postoperatif dönemde bulantı ve kusma primer grupta %9 oranında, sekonder grupta %13 oranında saptanmıştır. Serimizde yaşamı tehdit edici yan etkiler çok nadirdi. Primer grupta 1 hastada, sekonder grupta 2 hastada anafilaksi gözlemlendi. Bu olgularda işlem acilen sonlandırılarak hastalar yoğun postoperatif bakımla stabilize edildi. Klinik serimizde her iki grupta da herhangi bir hematolojik problem görülmedi.

Çalışmamızda hiçbir hastada inme, nöbet, nörolojik sekel, sekonder lösemi, pinealoblastom gözlenmedi. Primer grupta hiçbir hastada metastaz ve ölüm gözlenmedi. Grup 2’deki hastalardan 2’sinde (%20) orbita nüksü ve beyin metastazı nedeniyle ölüm gözlemlendi. Ölüm gözlenen unilateral tutulumu olan hastalardan biri, daha önce dış merkezde 6 kür sistemik kemoterapi alıp kliniğimize yönlendirilen bir hastaydı. Hastaya ilk seçenek olarak enükleasyon önerildi. Enükleasyonu kabul etmeyen hasta yakınlarına intra-arteriyel kemoterapi seçeneği sunuldu. İki İAK tedavisi sonundaki izleminde solid tümör nüksü gözlemlendi. Enükleasyon önerilen hasta takibi bıraktı. 2 ay sonrasında iştah azalması ve baş ağrısı şikayetiyle çocuk acil polikliniğine başvuran hastanın göz muayenesinde vitreus içi kanama saptandı ve acil enükleasyon uygulandı. Hasta erken postoperatif dönemde beyin metastazına bağlı olarak kaybedildi. Ölüm gözlenen diğer olgunun sol gözünde aktif tümör ve total retina dekolmanı bulunmaktaydı. Dış merkezde 3 kür sistemik kemoterapi sonrasında kliniğimizde 1 seans İAK ve ek olarak 3 kür sistemik kemoterapi aldı. İzlemlerinde solid tümör nüksü gözlenen hastaya enükleasyon uygulandı. Enükleasyon materyalinin histopatolojik incelemesinde herhangi bir yüksek risk faktörü olmamasına rağmen hasta enükleasyon uygulandıktan 5 ay sonra orbita ve beyin metastazı nedeniyle kaybedildi. Literatürde İAK ile tedavi edilen hiçbir olguda ölüm gözlemlendiği

bildirilmemiştir. Gobin ve ark.'larının yapmış olduğu çalışmada 78 İAK uygulanan olgulardan 2'sinde metastaz gözlenmiş ve bu olgular agresif kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilmiştir (21). Bizim serimizde orbita nüksü ve beyin metastazına bağlı kaybedilen 2 olguda düşük sosyokültürel düzeye bağlı tedaviye uyumun az olması ve kliniğe başvuru zamanının geç olmasının etkili olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bu tez çalışmamızda süperselektif intra-arteriyel kemoterapi ile primer veya sekonder olarak tedavi edilmiş olgulardaki ilk 3 yıllık deneyimlerimiz ortaya konulmuştur. Daha önceden bildirilen yayınlarda da olduğu gibi çalışmamızda da bu teknik yüksek başarıyla (%96) ve minimal yan etkiyle uygulanmıştır. İlk 3 yıldaki deneyimlerimiz intra-arteriyel kemoterapinin ileri evre retinoblastomlarda etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda, göz koruma oranları primer İAK uygulanan hastalarda (Grup 1) sekonder olarak tedavi edilenlere (Grup 2) kıyasla belirgin olarak yüksek (%65 vs %30) bulunmuştur. Daha çok sayıda ve daha uzun takipli olgu gruplarıyla yapılacak yeni çalışmalar bu tedavinin ileri evre retinoblastomun lokal tedaviler arasındaki yerinin anlaşılmasına yardımcı olacaktır. Bunun yanında intra-arteriyel kemoterapinin tek veya birden çok ajan kullanılarak yapılması arasındaki etkinlik düzeyleri, sistemik kemoterapi ile uygulanması gerekliliği, histopatolojik ve tümör genetiği ile korelasyonu ve uzun dönem komplikasyonları gelecek yeni çalışmalarda daha netlik kazanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Grabowski EF, Abramson DH. Retinoblastoma. In: Clinical pediatric oncology. Editors: Ferbach DJ, Vietti RJ. Mosby Year Book, St. Louis 1991;427–435.
2. Kanski JJ. Tumors of the uvea and retina. In: Clinical ophthalmology. Editor: Kanski JJ. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, London 1992;389–410.
3. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chevez-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin 2006.
4. Messmer EP, Heinrich T, Höpping W, Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991;98:136–141.
5. Shields CL, Shields JA, Cater J, DePotter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma, metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73:692–698.
6. Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96:217–222.
7. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, DePotter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993;77:544–548.
8. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987;94:371–377.
9. Shields JA. Retinoblastoma. In: Diagnosis and management of intraocular tumors, C. V. Mosby Company, St. Louis, London, Toronto 1983;437–496.
10. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan III 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.

11. Shields CL, DePotter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330–1338.
12. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology* 2004;111:984–991.
13. Shields JA, Shields CL. Treatment of retinoblastoma with cryotherapy. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1990;42:977–980.
14. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2006;108:2116–2121.
15. Hungerford JL, Toma NM, Plowman PN, Kingston, JE. External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. Whole eye technique. *Br J Ophthalmol* 1995;79:109–111.
16. Shields, JA, Shields CL, De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;29:213–215.
17. Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, Lumbroso-Le Rouic L, Thebaud-Leculée E, Frappaz D, Doz F. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol* 2013;31:1458–1463.
18. Abramson, DH, Ellsworth RM. The surgical management of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg* 1980;11:596–598.
19. Reese AB, Hyman GA, Merriam GR, Jr., Forrest AW, Kligerman MM. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. *AMA Arch Ophthalmol* 1954;53:505–513.
20. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004;9:69–73.
21. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: Four-year experience. *Arch Ophthalmol* 2011;129:732–737.

22. Bowman RJ, Mafwiri M, Luthert P, Luande J, Wood M. Outcome of retinoblastoma in east Africa. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:160–162.
23. Pawius P. *Observatio XXIII. Tumor oculorum. Observations anatomicae selectiores.* Appended to: Bartholinus T. *Historiarum Anatomicarum Rariorum, Centuria III & IV.* Copenhagen, Denmark: Petrus Morsing 1657:38–39.
24. Wardrop J. *Observations on fungus hematodes or soft cancer in several of the most important organs of the human body.* Edinburgh: Constable & Co 1809.
25. Von Graefe A. Quoted by La Grange, Felix: *Traite des tumeurs de l'oeil, de l'orbite et de annexes.* Paris, G. Steinheil, 1901 Cited in Dunphy EB. The story of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1964;58:539–552.
26. Hilgartner HL. Report of a case of a double glioma treated by X-ray. *Texas J Med* 1903;18:322.
27. Kupfer C. Retinoblastoma treated with intravenous nitrogen mustard. *Am J Ophthalmol* 1953;36:1721–1723.
28. Young JL, Smith MA, Roffers SD, et al. Retinoblastoma. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* Maryland: National Cancer Institute, SEER Program; 2012.
29. Seregard S, Lundell G, Svedberg H, et al. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology* 2004;111:1228–1232.
30. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the United States: 1975–2004. *Br J Ophthalmol* 2009;93:21–23.
31. Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. *Clin Cancer Res* 2000;6:4010–4016.

32. Friend SH, Bernards R, Rogelj S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986;323:643–646
33. Sellers WR, Kaelin WG Jr. Role of retinoblastoma protein in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:3301–3312.
34. Knudson AG Jr. Genetics of human cancer. *J Cell Physiol* 1986;4:7–11.
35. Knudson AG Jr. The genetics of childhood cancer. *Cancer* 1975;35:1022–1026.
36. Albert DM. Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology* 1987;94:654–662.
37. Wiggs JL, Dryja TP. Predicting the risk of hereditary retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1988;106:346–351.
38. Roarty JD, McLean JW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology* 1988;95:1583–1587.
39. Boder J, Miler RW, Meodown AT, Zimmerman LE, Champion LA, Vaute PA. Trilateral retinoblastoma. *Lancet* 1980;11:582–583.
40. Kingston JE, Plowman PN, Hungerford JL. Ectopic intracranial retinoblastoma in childhood. *Br J Ophthalmol* 1985;69:742–748.
41. Stannard C, Knight BK, Sealy R. Pineal malignant neoplasm in association with bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1985;69:749–753.
42. Pesin SR, Shields JA. Seven cases of trilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:121–126.
43. Günalp I, Gündüz K, Arslan Y. Retinoblastoma in Turkey: diagnosis and clinical characteristics. *Ophthalmic Genet* 1996;17:21–27.
44. Binder PS. Unusual manifestations of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1974;77:674–679.
45. Bhatnagar R, Vine AK. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991;98:1657–1661.

46. Spaulding AG. Rubeosis iridis in retinoblastoma and pseudoglioma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978;76:584–609.
47. Axelsen I. Retinoblastoma in a microphthalmic eye. *Ophthalmologica* 1978;176:24–26.
48. Shields JA, Shields CL, Suvarnamani C et al. Retinoblastoma manifesting as orbital cellulitis. *Am J Ophthalmol* 1991;112:442–449.
49. Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998;132:505–508
50. Donaldson SS, Egbert PR, Lee W. Retinoblastoma. In: Principles and practice of pediatric oncology. Editors: Pizzo PH, Peplacker DA. JB Lippincott Company, Philadelphia 1993;683–696.
51. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:228–234.
52. Tuncer S. Retinoblastom. *Klinik Gelişim Dergisi* 2012;25:56–65.
53. Shields CL, Shields JA, Baez K, et al. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73:692–698.
54. Nicholson DH, Norton EW. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1980;78:265–289.
55. Shields JA, Shields CL, Materin M. Diffuse infiltrating retinoblastoma presenting as a spontaneous hyphema. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2000;37:311–312.
56. Shields JA, Shields CL, Eagle RC, et al. Spontaneous pseudohypopyon secondary to diffuse infiltrating retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1301–1302.
57. Mashayekhi A, Shields CL, Eagle RC Jr, et al. Cavitory changes in retinoblastoma: relationship to chemoresistance. *Ophthalmology* 2005;112:1145–1150.
58. Herwig MC, Hubbard GB, Wells IR, et al. Diffuse anterior retinoblastoma. *Ophthalmologie* 2011;108:969–972.

59. Longmuir SQ, Syed NA, Boldt HC. Diffuse anterior retinoblastoma without retinal involvement. *Ophthalmology* 2010;117:2034–2038.
60. Shields CL, Shields JA, Shields MB. Prevalance and mechanisms of secondary intraocular pressure elevation in eyes with intraocular tumors. *Ophthalmology* 1987;94:839–846.
61. Shields CL, Bianciotto CG, Ramasubramanian A, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Control of tumor, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1399–1406.
62. Kashyap S, Meel R, Pushker N, Phthisis bulbi in retinoblastoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39:105–110.
63. Sanborn GE, Augsburger JJ, Shields JA. Spontaneous regression of bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1982;66:685–690.
64. Shields JA, Shields CL. Diagnostic approaches to Retinoblastoma. In: *Intraocular Tumors. A Text and Atlas*. WB Saunders: Philadelphia 1992;363–376.
65. Apushkin MA, Apushkin MA, Shapiro MJ, et al. Retinoblastoma and simulating lesions: role of imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:49–67.
66. Shields CL, Mashayekhi A, Materin MA, et al. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;41:338–344.
67. Maidana DE, Pellegrini M, Shields JA, Shields CL. Choroidal thickness after intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2014.
68. Oğuz V, Pazarlı H, Demircioğlu U, Korman U, Üstüner A, Yedigöz N, Rezanavas C. Retinoblastomda ekografik ve bilgisayarlı tomografik kriterin değerlendirilmesi. Gunalp I, Hasanreisoglu B, Duman S ve ark. (Ed. ler). *TOD XXIV. Ulus. Kong. Bült.* 1990, Cilt 2, Ankara, Yıldırım Ofset Basımevi, 169-171.

69. Karr DJ, Kalina RE. Computerized tomography fails to show calcification in diffuse retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28:14–16.
70. Pe'er J. Calcifications in Coats' disease. *Am J Ophthalmol* 1988;106:742–743.
71. Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A, et al. Is CT useful in the study protocol of retinoblastoma? *Am J Neuroradiol* 2009;30:1760–1765.
72. Schueler AO, Hosten N, Bechrakis NE, et al. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:330–335.
73. Haik BG, Louis LS, Smith ME, Ellsworth RM, Abramson DH, Deck M, Coleman DJ. Magnetic resonance imaging in the evaluation of leucocoria. *Ophthalmology* 1985;92:1143–1152.
74. DePotter P, Flanders AE, Shields JA, Shields CL. Magnetic resonance imaging of intraocular tumors. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33:37–45.
75. Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1969;67:462–534.
76. Howarth C, Meyer D, Hustu HO, Johnson WW, Shanks E, Pratt C. Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma. Results of a prospective study. *Cancer* 1980;45:851–858.
77. Grabowski EF, Abramson DH. Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:721–735.
78. Höpping W. The new Essen prognosis classification for conservative sight-saving treatment in retinoblastoma. In: *Intraocular Tumors*. Lommatzsch PK, Blodi FC, eds. Berlin, Akademie-Verlag, 1983:497–508.
79. Murphree AL. California AB2185 and the case for initial dilated reflex screening for retinoblastoma by age 2 months in the pediatric / primary care office. Xth International Symposium on Retinoblastoma, Fort Lauderdale, Florida, 2001.

80. Karatza EC, Shields CL, Flanders AE, Gonzalez ME, Shields JA. Pineal cyst simulating pinealoblastoma in 11 children with retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:595–597.
81. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28:338–340.
82. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:203–212.
83. Marees T, Moll AC, Imhof SM, et al. Risk of second malignancies survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1771–1779.
84. Rootman J, Ellsworth RM, Hofbauer J, et al. Orbital extension of retinoblastoma: a clinicopathological study. *Can J Ophthalmol* 1978;13:72–80.
85. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2683–2691.
86. Uusitalo MS, Van Quill Kr, Scott IU, et al. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol* 2001;119:41–48.
87. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, et al. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol* 2001;119:1269–1272.
88. Harbour JW, Murray TG, Hamasaki D, et al. Local carboplatin therapy in transgenic murine retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37:1892–1898.
89. Kiribuchi M. Retrograde infusion of anti-cancer drugs to ophthalmic artery for intraocular malignant tumors. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1966;70:1829–1833.
90. Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, et al. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors. *J Neurosurgery* 2011;114:1603–1608.

91. Taich P, Ceciliano A, Buitrago E, et al. Clinical pharmacokinetics of intra-arterial melphalan and topotecan combination in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 2014;121:889–897.
92. Marr BP, Brodie SE, Dunkel IJ, et al. Three-drug intra-arterial chemotherapy using simultaneous carboplatin, topotecan and melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1300–1303.
93. Munier FL, Beck-Popovic M, Balmer A, et al. Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Retina* 2011;31:566–573.
94. Ramasubramanian A, Shields CL. Retinoblastoma. JP Medical Ltd, 2012 Chapter 13;113.
95. Shields CL, Santos C, Diniz W, Gündüz K, Mercado G, Cater JR, Shields JA. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117:885–893.
96. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:479–485.
97. Moore RF, Stallard HB, Milner JG. Retinal gliomata treated by radon seeds. *Br J Ophthalmol* 1931;15:676–696.
98. Shields CL, Mashayekhi A, Sun H, Uysal Y, Friere J, Komarnicky L, Shields JA. Iodine 125 plaque radiotherapy as salvage treatment for retinoblastoma recurrence after chemoreduction in 84 tumors. *Ophthalmology* 2006;113:2087–2092.
99. Gobin YP, Cloughesy TF, Chow KL, et al. Intraarterial chemotherapy for brain tumors by using a spatial dose fractionation algorithm and pulsatile delivery. *Radiology* 2001;218:724–732.
100. Eagle RC Jr. High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma: a retrospective histopathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1203–1209.
101. Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn R, et al. High-risk retinoblastoma based on International Classification of Retinoblastoma. Analysis of 519 enucleated eyes. *Ophthalmology* 2013;120:997–1003.

102. Wilson MW, Qaddoumi I, Billups C, et al. A clinicopathologic correlation of 67 eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2011;95:553–558.
103. Abramson DH, Marks R, Ellsworth RM, et al. The management of unilateral retinoblastoma without primary enucleation. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1249–1252.
104. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006;113:2276–2280.
105. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results. *Ophthalmology* 2008;115:1398–1404.
106. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. Superselective ophthalmic artery chemotherapy as primary treatment for retinoblastoma (chemosurgery). *Ophthalmology* 2010;117:1623–1629.
107. Samuels BL, Bitran JD. High dose intravenous melphalan: a review. *J Clin Oncol* 1995;13:1398–1404.
108. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res* 1987;78:858–868.
109. Shields CL, Ramasubramanian A, Thangappan A, et al. Chemoreduction (CRD) for group E retinoblastoma. Comparison of CRD alone versus CRD plus low dose external radiotherapy in 76 eyes. *Ophthalmology* 2009;116:544–551.
110. Hayden BC, Jockovich ME, Murray TG, et al. Pharmacokinetics of systemic versus focal carboplatin chemotherapy in the rabbit eye: possible implication in the treatment of retinoblastoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3644–3649.
111. Munier FL, Soliman S, Moulin AP, et al. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilization of the needle track. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1084–1087.

112. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2012;130:1268–1271.
113. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 Eyes: Outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology* 2014;121:1453–1460.
114. Shields CL, Honavar SG, Shields JA et al. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120:460–464.
115. Muen WJ, Kingston JE, Robertson F, Brew S, Sagoo MS, Reddy A. Efficacy and complications of superselective intra-ophthalmic artery melphalan for the treatment of refractory retinoblastoma. *Ophthalmology* 2012;119:611–616.
116. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: The long-term prognosis. *Ophthalmology* 2011;118:2081–2087.
117. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Griffin GC, Ramasubramanian A, Rosenwasser R et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report no. 2, treatment complications. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1407–1415.