



Retinoblastom Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Recent Trends in the Management of Retinoblastoma

Samuray Tuncer, Derda Özer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Retinoblastom çocukluk çağıının en sık göz içi kanseridir. Son yıllarda retinoblastomun tedavisinde ciddi gelişmeler olmuştur. Bu sayede hastaların sağkalım ve göz korunma oranlarında belirgin düzelleme sağlanmıştır. Günümüzde retinoblastom tedavisinde esas olarak enükleasyon, intravenöz kemoredüksiyon ve intra-arteriyel kemoterapi kullanılmaktadır. Enükleasyon görme beklentisinin olmadığı yaygın retinoblastomlu gözlerde kullanılmaktadır. İntravenöz kemoredüksiyon 1990'lı yılların ortalarından itibaren Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması'na göre grup A, B, C ve bazı D gözlerde etkin biçimde kullanılmış ve fokal tedaviler (kryoterapi, transpupiller termoterapi ve brakiterapi) ile birlikte başarılı tümör kontrolü sağlanmıştır. 2008 yılında süperselektif intra-arteriyel kemoterapi gündeme gelmiştir. Bu teknikte nöroradyolojik olarak oftalmik arter kateterize edilmekte ve kemoterapötik ajan (sıklıkla melfalan) direkt olarak oftalmik artere verilmektedir. Böylelikle intravenöz kemoredüksiyon ile başarı şansı nispeten düşük ileri evre grup D ve grup E gözlerde ciddi oranda tümör kontrolü sağlanabilmektedir. Sonuç olarak, retinoblastom tedavisinde son dönemde ciddi gelişmeler olmuştur. Bu sayede göz koruma oranları artmıştır. Güncel yaklaşım yöntemi olan intra-arteriyel kemoterapi ileri evre tümörlü gözlerin kontrolünü sağlamada umut vaat etmektedir. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 71-6)

Anahtar Kelimeler: Retinoblastom, enükleasyon, intra-arteriyel kemoterapi, intravenöz kemoredüksiyon, tedavi

Summary

Retinoblastoma is the most common intraocular malignancy of childhood. Significant progress has been made in the past few years in the management of retinoblastoma. Thus, the patients' survival and ocular salvage rates have shown marked improvement. The current treatment strategies for retinoblastoma include enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. Enucleation is generally reserved for eyes with extensive retinoblastoma, in which there is no hope for useful vision. From mid-1990s, intravenous chemoreduction has been used efficiently in the management of group A, B, or C, and some D eyes according to the International Classification of Retinoblastoma. Intravenous chemoreduction combined with focal treatments (cryotherapy, transpupillary thermotherapy, and brachytherapy) have provided favorable tumor control for most of these eyes. In 2008, superselective intra-arterial chemotherapy has been popularized. This treatment involves injection of a chemotherapeutic agent (mostly melphalan) after selective catheterization of the ophthalmic artery under neuroradiologic intervention. This provides higher success in advanced group D and Group E eyes that have relatively lower rate of tumor control with conventional intravenous chemoreduction. In conclusion, significant advances that have emerged recently in the management of retinoblastoma led to an increase in ocular salvage rates. Recently, popularized modality of intra-arterial chemotherapy offers hope in the control of eyes with advanced retinoblastoma. (Turk J Ophthalmol 2015; 45: 71-6)

Key Words: Retinoblastoma, enucleation, intra-arterial chemotherapy, intravenous chemoreduction, treatment

Giriş

Retinoblastom çocukluk çağıının en sık görülen habis göz içi tümörüdür. Çocukluk çağı kanserlerinin ise ancak %4'ünü oluşturur.¹ Yaklaşık olarak 20,000 canlı doğumda bir görülür. Genellikle 5 yaş altında görülmekle birlikte, olguların büyük çoğunluğu 3 yaşın altında ortaya çıkar.¹ Ortalama tanı yaşı 18

aydır. Retinoblastom görülme sıklığı, cinsiyet, ırk, sağ veya sol göz tutulumu açısından anlamlı bir fark göstermemektedir. Çevresel faktörlerin de retinoblastom gelişiminde belirgin etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Tümör iki tip geçiş gösterir. Somatik tip daha sık görülür (olguların 2/3'ü). Genellikle tek gözde ve tek bir odak şeklinde kendini gösterir. İlk tanı yaşı ortalama 24 aydır. Daha az sıklıkta

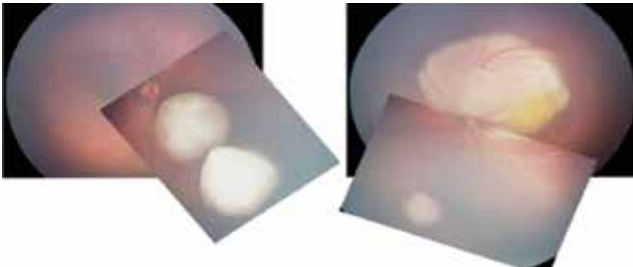
karşımıza çıkan germinal tip (olguların 1/3'ü) ise çoğunlukla çift taraflı ve çok odaklı tutulum (%15'i tek taraflı) gösterir (Şekil 1). İlk tanı yaşı ortalama 12 aydır.² Bu tip geçişte ikincil tümör gelişme ve hastalığı çocuklarına iletme riski yüksektir.³

Günümüzde retinoblastom tedavisi sonrası hastalarda yaşamsal ve görsel prognoz belirgin düzeyde artmıştır. Bunda tümörün erken tanısının ve tedavi metodlarındaki gelişmelerin rolü büyüktür. Gelişmiş ülkelerde hastaların yaşam oranı %95'in üzerindedir.^{3,4} Yine bu ülkelerde göz dışı retinoblastom oranı da son derece düşüktür (%2-5).^{5,6}

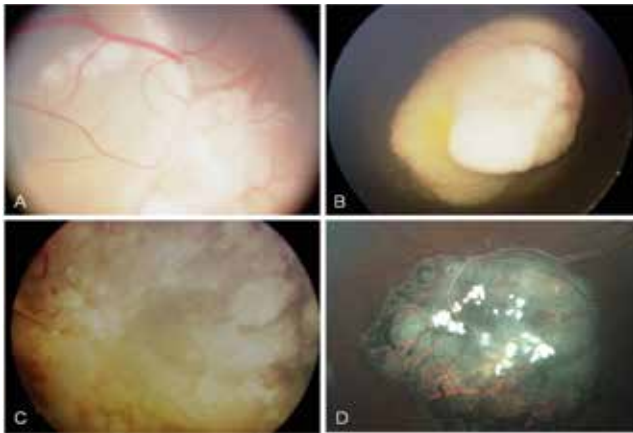
Klinik Özellikler

Retinoblastomda en sık görülen iki bulgu lökokori ve şaşılıktır.^{3,6} Daha nadir görülen klinik bulgular arasında üveite benzer tablo, aseptik orbita selülit, hifema, buftalmi, sekonder glokoma bağlı ağrılı kırmızı göz ve proptozis sayılabilir. Proptozis tümörün göz dışına çıktığının belirtisidir ve gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanan ciddi bir sorundur.²

Retinoblastom sensöriyel retina içinde tek veya çok odaklı beyaz saydam odak(lar) şeklinde başlar. Sıklıkla tümör çevresinde retina altı sıvısı, retina altı veya vitreus içi tümör tohumları görülür. Egzofitik, endofitik, diffüz infiltran ve spontan regresyon (retinositom) olmak üzere farklı klinik tiplerde büyüme paternleri gösterir (Şekil 2).^{3,7,8,9} Egzofitik retinoblastom retina dış katlarından koroide doğru gelişir. Tümörü örten yaygın retina dekolmanı ve retina altı tümör tohumları ile karakterizedir. Endofitik retinoblastoma göre



Şekil 1. Retinoblastom (çift taraflı)



Şekil 2. Retinoblastomun büyüme paternleri
A: Egzofitik, B: Endofitik, C: Diffüz infiltran, D: Spontan regresyon

koroid invazyonu ve glokom daha sıktır (Şekil 2A).^{7,9} Endofitik retinoblastom, vitreusa doğru büyüme gösteren ve üzerinde vitreus içi tümör tohumları bulunan tümör olarak görülür (Şekil 2B).^{7,9} Diffüz infiltran retinoblastom diğer klinik tiplere göre daha nadir görülür (%2).^{7,8} Genellikle somatik retinoblastomda, bir gözde ve 5 yaşın üstündeki çocuklarda görülür. Sıklıkla üveit veya endoftalmi ile karışır. Sınırları belirgin bir retina kitlesi görülmez (Şekil 2C). Spontan regrese tip olguların %1-2'sinde gelişmektedir.³ Tümör gelişiminin semptom vermeden spontan regresyonu sonucu oluşan lezyonlara "retinositom" adı verilmektedir (Şekil 2D). Lezyonlar, retinoblastomlu çocukların asemptomatik anne-babalarının, birinci dereceden yakınlarının ya da ileri yaşta asemptomatik retinoblastomlu kişilerin rutin muayeneleri sırasında saptanabilir. Bu tip tümörlerde habasete dönüşüm riski olduğundan hastaların yakın izlem altında tutulmaları gerekir.⁹

Evreleme

Retinoblastomda ilk evreleme sistemi Reese-Ellsworth tarafından, tedavide dışsal ışın radyoterapinin kullanıldığı 1960'lı yılların başında yapılmıştır.¹⁰ Günümüzde, en sık kullanılan son evreleme 2003 yılında düzenlenen "Enternasyonal Retinoblastom Sınıflaması"dır (International Classification of Retinoblastoma/ICRB).¹¹ Bu sınıflamada etkilenen gözler tümörün büyüklüğü, yerleşim yeri ve tümör tohumlarının yaygınlığına göre evre (A) ile evre (E) arası beş grupta toplanmıştır (Şekil 3).

Buna göre;

Grup A Küçük tümörler: Retinoblastom taban çapı <3 mm.

Grup B Büyük tümörler: Retinoblastom taban çapı ≥3 mm.

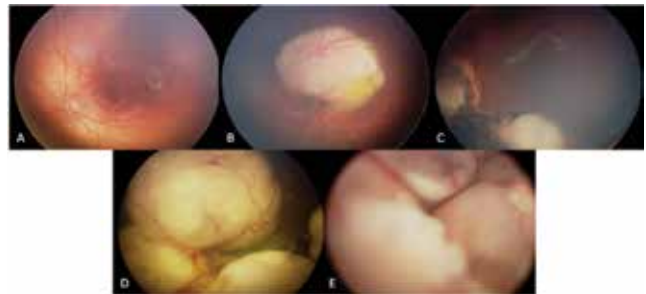
Makula: Makulayı tutan retinoblastom (foveolaya uzaklığı ≤3 mm).

Jukstapapiller: Optik diske yakın retinoblastom (optik diske uzaklığı ≤1,5 mm).

Grup C Lokal tümör yayılımı (tümörden ≤3 mm uzaklıkta retina altı/vitreous tümör tohumları).

Grup D Diffüz tümör yayılımı (tümörden >3 mm uzaklıkta retina altı/vitreous tümör tohumları).

Grup E Kurtarılamıyacak gözler (Globun %50'sinden fazlasını dolduran tümörler, neovasküler glokom, yoğun göz içi kanaması, yoğun tümör nekrozuna bağlı aseptik orbita sellülit, fizis 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).



Şekil 3. Enternasyonal Retinoblastom Sınıflaması'na göre tümörlerde grup tayini
A: Grup A, B: Grup B, C: Grup C, D: Grup D, E: Grup E

Tedavi

Retinoblastom tedavisi, aralarında oküler onkoloji, pediatrik onkoloji, radyasyon onkolojisi, genetik ve girişimsel nöroradyoloji uzmanlarının olduğu tecrübeli bir takım tarafından yürütülür. Burada esas amaç çocuğun hayatını kurtarmaktır. Göz ve görmenin korunması da önemlidir. Ancak bunlar tedavinin sırasıyla ikincil ve üçüncül hedefleridir.^{2,6}

Tedavi yöntemine karar verirken tümörün lateralitesi, makula tutulumu, tümör boyutu, vitreus/retina altı tohumları varlığı, tümörün çevre dokular (optik disk, koroid, iris, sklera ve orbita) ile ilişkisi, hastanın yaşı ile genel sağlığı ve ailenin beklentileri gibi bir çok konu göz önünde bulundurulmalıdır.⁶

Retinoblastom tedavisinde ideal yöntem tümörde çabuk yıkım yapmalı, gözü ve görmeyi korumalı, hayati tehlikesi olmamalı, gözde ciddi hasar bırakmamalı ve estetiği sağlamalıdır. Bu ideallere göre enükleasyon ve radyoterapiden uzaklaşmak için 1990'lı yılların ortalarında kemoterapi ve fokal tedavilerin birlikte kullanılması gündeme gelmiştir.^{2,3,6,12} Retinoblastomun tedavi yöntemleri arasında enükleasyon, kemoterapi/kemoredüksiyon, fokal tedaviler (laser fotokoagülasyon, kriyoterapi, termoterapi, radyoaktif plak), dışsal radyoterapi ve ekzanterasyon vardır.^{2,3,6,12} Laser fotokoagülasyon, kriyoterapi, transpupiller termoterapi gibi fokal tedaviler genellikle kemoredüksiyonla birlikte selektif 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.⁶ Fonksiyonel görme beklentisinin olmadığı masif tümörlerde enükleasyon yapılır. Çift taraflı retinoblastomlarda, her iki gözün tedavisi ve eşlik edebilecek intrakranyal nöroblastik tümörlerin (pinealoblastom; trilateral retinoblastom) önlenmesi için genellikle intravenöz kemoredüksiyon uygulanır.¹³ Son dönemde, çift taraflı ileri evre retinoblastomlarda (grup D-E ICRB)-eşlik eden pinealoblastom tespit edilmediği takdirde-süperselektif intra-arteriyel kemoterapi de uygulanmaktadır.

Göz içi ile göz dışı retinoblastomun tedavisi ve prognozu farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle tedavi yöntemleri bu iki ayrı klinik durum yönünden ayrı ayrı bahsedilecektir.

(A) Göz İçi Retinoblastom:

1. **Enükleasyon:** Göz küresinin cerrahi olarak yerinden alınmasıdır. Genellikle tek taraflı ve ileri evre tümörlerde (grup D-E ICRB) uygulanır (Şekil 4). Optik sinir en az 10

mm kesilmelidir. Ameliyat sonrası soket hacminin korunması ve motilitenin sağlanması için cerrahi sırasında orbita implantlarından faydalanılır. Özellikle poröz, polimer-kaplı hidroksiapatit kaplı orbita implantları tam biyoentegrasyon sağlayarak cerrahiye bağlı komplikasyonları son derece azaltır.¹⁴

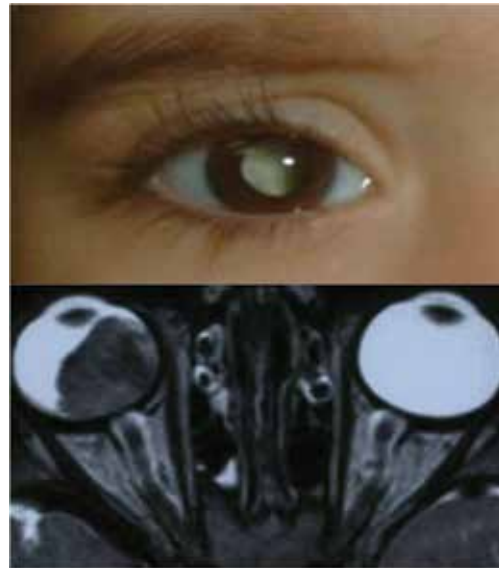
Enükleasyon materyalinden taze tümör dokusu alınarak genetik analiz yapılabilir.¹⁵ Ayrıca glob materyali histopatolojik olarak incelenerek metastaz yönünden yüksek risk içeren bulgular (retrolaminer optik sinir/koroid/sklera/orbita invazyonu, ön kamarada tümör tohumları varlığı) tespit edilir. Metastaz yönünden yüksek risk bulguları görülen hastalara 6-12 kür sistemik kemoterapi (kemoprofilaksi) uygulanır.

2. **Kemoterapi/Kemoredüksiyon:** Kemoredüksiyon 1990'lı yılların ortalarından itibaren etkin biçimde kullanılmaya başlanmıştır.^{16,17} Kemoredüksiyon, mevcut tümörün (grup B-D ICRB tümörler) fokal tedaviler ile kontrol edilebilecek boyuta getirilmesi anlamına gelmektedir.^{18,19} Shields ve ark. 2002 yılında yayımlanan çalışmasında, kemoredüksiyon ve fokal tedaviler ile grup A-D tümürlü olguların %90'ında dışsal radyoterapiye, %85'inde de enükleasyona olan gereksinimi ortadan kaldırdığı görülmüştür.²⁰

Kemoredüksiyon özellikle çift taraflı retinoblastomlarda tercih edilir. Ayrıca tek taraflı, grup B-D tümörlerin kontrolünde de kullanılır. Kemoredüksiyon genellikle 6 ay boyunca aylık kürlerle intravenöz olarak uygulanır. En çok tercih edilen kemoterapötik ajanlar göze penetrasyonu en iyi olan vinkristin, etoposid ve karboplatindir.

Retinoblastomun tedavisinde, kemoredüksiyon tek başına nadiren tam iyileşme sağlar. Ancak tümörün küçültülerek sonrasında göze daha az yan etkileri olan fokal tedavilerin (kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve radyoaktif plak) uygulanabilmesine olanak sağlar (Şekil 5).

Bu tedavinin sistemik komplikasyonları minimaldir. Muhtemel komplikasyonları arasında kan değerlerinde azalma,



Şekil 4. Sağ gözün enükleasyonunu gerektiren grup E retinoblastom (globun >%50'sini kaplayan tümör)

saç kaybı, işitme kaybı (karboplatine bağlı) ve böbrek hasarı sayılabilir. Ayrıca etoposide bağlı akut myeloid lösemi olguları da bildirilmiştir. Kemoreduksiyonda, radyoterapiye bağlı gelişen orbita kemiklerinde atrofi gibi kozmetik bozukluklar, katarakt, retinopati ve papillopati gibi komplikasyonlar görülmez. Ayrıca trilateral retinoblastom gelişimini de engellemektedir.

3. İntra-Arteriyel Kemoterapi (Kemocerrahi): Bu teknik, 1980'li yılların sonlarında ilk kez Japon bilim adamları tarafından kullanılmaya başlanmış, 2000'li yılların başında İngilizce literatüre girmiştir. 2004 yılında Kaneko ve ark.²¹ tarafından tarif edilen teknikte, 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. Kaneko ve ark.²¹ bu prosedürün 187 hastada (563 kateterizasyon) yüksek teknik başarıyla (%98) uygulandığını bildirmişlerdir. 2008 yılında Abramson ve ark.²² bu tekniği daha da geliştirmişler ve oftalmik arterin mikrokateter ile kateterize edilmesi yoluyla kemoterapötik ajanların göze direkt olarak verilmesini sağlamışlardır. Bu teknikte, oftalmik arter direkt olarak kateterize edildiğinden buna da "süperselektif intra-arteriyel kemoterapi" denilmiştir.

Süperselektif intra-arteriyel kemoterapi özellikle tek taraflı ileri evre retinoblastomlarda (grup D-E ICRB) primer tedavi olarak, diğer tüm standard tedavilerin başarısız kaldığı olgularda



Şekil 5. Üstteki iki resimde sistemik kemoterapi, ortadaki iki resimde selektif intraarteriyel (oftalmik arter) kemoterapi ile tümörde tam regresyon sağlandığı görülmektedir. En alttaki resimde mikrokateter ile oftalmik arter orifisi kateterize edildikten sonra kemoterapinin uygulanma şekli görülmüştür

da sekonder tedavi olarak tercih edilir.^{23,24} Abramson ve ark.²³ primer tedavi grubunda gözlerin %83'ünün, daha önceden tedavi almış ve sonrasında ilerlemiş sekonder tedavi grubunda grup D tümürlü gözlerin %67-80'inin enükleasyondan korunduğu, böylelikle radyoterapiye ve sistemik kemoterapiye bağlı lokal ve sistemik yan etkilerin ciddi biçimde azaltıldığını bildirmişlerdir. Shields ve ark.²⁴ primer olarak tedavi ettikleri 12 gözün %67'sinde globun korunduğunu bildirmişlerdir.

İşlem genel anestezi altında ve girişimsel nöroradyolog tarafından uygulanır. Öncelikle kasıktan bir kateterle femoral artere girilir. Sonrasında daha ince ve daha uzun bir kateter yardımıyla internal karotis arter yoluyla tümürlü gözü besleyen oftalmik arterin dallanma bölgesinden kemoterapi ilacı (sıklıkla melfalan) hastanın yaşına göre 4-7,5 mg dozda 30 dakika içinde (1 cc/dk) verilir (Şekil 5).²² İşlem genellikle ayda bir kez olmak üzere toplam 3 kez uygulanır. Eğer birinci veya ikinci işlemden sonra tümörde tam düzelme görülürse tedavi sonlandırılıp hasta takibe alınabilir (Şekil 5). Bu tedavinin avantajları, ileri evre retinoblastomlu gözlerde sistemik kemoterapiye göre daha etkili olması, diğer tüm tedavi yöntemlerinin başarısız olduğu olgularda etkin kullanılabilmesi ve sistemik yan etkilerinin olmamasıdır. Ancak dezavantajı, göze yan etkileri görmeyi etkileyecek düzeyde olabilmesidir.²⁵

Tedaviye bağlı görülebilecek sistemik yan etkiler arasında; felç, bradikardi, apne, internal karotis arter tıkanıklığı, intrakranial damarlarda oluşabilecek tromboemboliler ve bunlara bağlı geçici veya kalıcı felçler, işlem sırasında kullanılan ilaçlara (kontrast madde ve kemoterapötik ilaçlar) bağlı olarak gelişebilecek allerjik reaksiyonlar, femoral arterde kısmi (spazm) veya tam tıkanıklık (trombozu), femoral arterden cilt altı veya yumuşak doku içine olabilecek ciddi kanamalar, bulantı-kusma ve nötropeni sayılabilir. Tedaviye bağlı olabilecek lokal yan etkiler geçici ve kalıcı olarak ikiye ayrılır. Geçici lokal yan etki olarak göz kapağı ödemi, göz kapağı düşüklüğü ve göz kaslarında hareket kaybı gelişebilir. Kalıcı yan etkiler arasında ise oftalmik arter tıkanıklığı (gözde tam görme kaybı) ve koryoretinal atrofi sayılabilir.

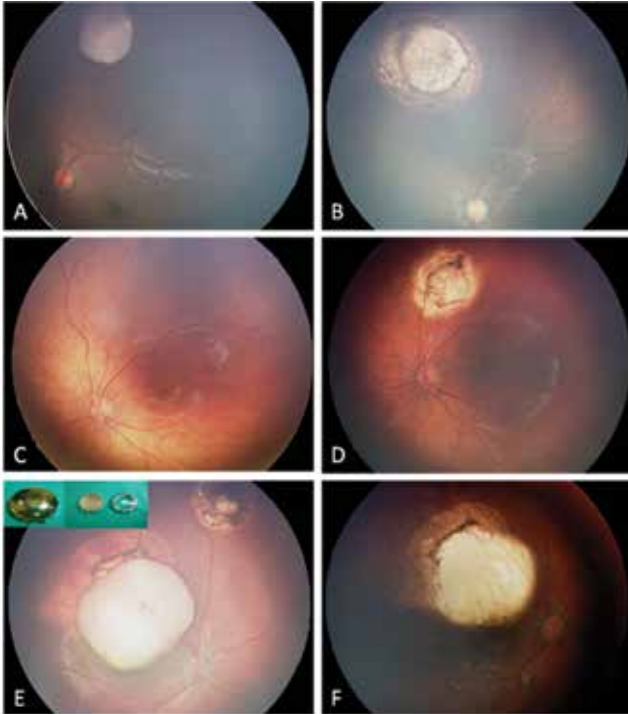
4. Kriyoterapi: Kriyoterapi, ekvator önü ve ora serratada yer alan grup A tümörlerde (taban çapı ve kalınlığı <3 mm) tümör ve hemen önündeki vitreusa etkilidir (Şekil 6A ve 6B). Ekvator gerisindeki tabanı geniş (>3 mm) tümörlere kesici kriyoterapi ("cutting cryo") şeklinde de uygulanabilir. Genellikle 3-4'lü donduruş şeklinde uygulanır. Kriyoterapi ile kalınlığı 3 mm'nin altındaki tümörlerin %90'ında tam regresyon sağlanabilmektedir.²⁶ 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.

5. Transpupiller Termoterapi: Termoterapi ekvator gerisinde yer alan grup A tümörlerde (taban çapı ve kalınlığı <3 mm) tek başına etkilidir (Şekil 6C ve 6D). Taban çapı 3 mm'den büyük tümörlerde kemoreduksiyondan sonra uygulanır. Termoterapi, yanık oluşturan eşik değerin altında (45-60 °C) bir çeşit laser fotokoagülasyonudur. Sekiz yüz on nm diyod 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. Termoterapi ile tümör kontrolü %86, nüks %14 düzeyindedir.²⁷ Düz koryoretinal nedbe ile iyileşir. Komplikasyonları iris atrofisi, lens kesifliği, retina damarlarında tıkanma, kanama ve retina traksiyonudur.

6. Radyoaktif Plak Tedavisi (Brakiterapi): Radyoaktif plak, birincil tedavi olarak grup B ve C tümörlerde uygulanır (Şekil 6E ve 6F). İkincil tedavi olarak da kalıntı ve nüks tümörlerde uygulanır. İyod125 10 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. Kemoredüksiyon sonrası nüks eden tümörlerde radyoaktif plak ile tam kontrol oranı %95 olarak bildirilmiştir.²⁸ Düz koryoretinal nedbe ile iyileşir. Nüks oranı tümörün radyasyona direnciyle ilgilidir. Komplikasyonları retinopati, optik nöropati, makülopati, katarakt ve sekonder glokomdur.

7. İntravitreal Kemoterapi: Diğer tüm tedavilerin başarısız kaldığı nüks vitreus tohumlanmasında dikkatli kullanılmalıdır. Kullanılan melfalan dozu 20-30µg/0,1 ml'tir. Elli yedi gözün (154 enjeksiyon) incelendiği bir seride, 10 yıllık takip sonucunda gözlerin %51'inin kurtarıldığı ve hiçbir hastada tümörün göz dışına yayılmadığı bildirilmiştir.²⁹ Güncel bir çalışmada,



Şekil 6. Retinoblastomda fokal tedavi yöntemleri. A ve B: Ekvator önünde yerleşen ve kalınlığı <3 mm olan grup A tümörlerde kriyoterapi, C ve D: Ekvator gerisinde yerleşen ve kalınlığı <3 mm olan grup A tümörlerde transpupiller termoterapi (TTT), E ve F: Tümör kalınlığı >3 mm olan grup B ve grup C tümörlerde radyoaktif plak (brakiterapi) uygulaması ile tam tümör kontrolü sağlanabilmektedir

Munier ve ark.³⁰ aktif vitreus tohumlanması olan 23 göze 7-10 günde bir olmak üzere toplam 122 intravitreal melfalan enjeksiyonu yaptıklarını ve ortalama 22 aylık takibin sonunda olguların %87'sinde (20/23) gözün kurtarıldığını bildirmişlerdir. Tüm bu çalışmalar intravitreal melfalan enjeksiyonunun vitreus tohumlanması varlığında etkili ve güvenli bir tedavi metodu olduğunu ortaya koymaktadır.

8. Dışsal Radyoterapi: Retinoblastom radyoterapiye duyarlı bir tümördür. 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 tümörlerde) son çare olarak kullanılması uygundur. Tedavi dozu ortalama 35-45 Gy'dir.

(B) Göz Dışı Retinoblastom:

Esas olarak sistemik kemoterapi ve dışsal radyoterapiden faydalanılır.

1. Kemoterapi: Sistemik retinoblastomun kontrolü amaçlanır. Mikrometastatik hastalıkta (manyetik rezonans görüntüleme optik sinir invazyonu, lamina kribrozayı aşan tümör varlığı, yoğun koroid tutulumu) ve metastatik retinoblastomda (orbita ve merkezi sinir sistemine yayılım, kemik-kemik iliği-uzak organ metastazları) hastalığın yayınlığına göre 6-12 kür olarak uygulanır.

2. Dışsal Radyoterapi: Göz küresi dışına çıkmış retinoblastomda (optik sinir ve orbita tutulumu ve merkezi sinir sistemine varlığında) uygulanır.

3. Ekzanterasyon: Radyoterapi ve/veya kemoterapiye rağmen orbita nüksleri ile orbitaya yayılmış retinoblastomda radyoterapi ve kemoterapi ile birlikte uygulanır.

Prognoz

Gelişmiş ülkelerde hastaların yaşam oranı %95'in üzerindedir.^{3,4} Prognozu etkileyen risk faktörleri optik sinir invazyonu, cerrahi sırasında 5 mm'den daha kısa kesilmiş optik sinir, yoğun koroid invazyonu, tümörün farklılaşma derecesi, büyük tümör (tümör hacmi >1 cm²) ve geç (4 ay) enükleasyondur.³

Retinoblastomda belli başlı 3 ana ölüm sebebi vardır. Bunlar merkezi sinir sistemi ve uzak metastaz varlığı, ikincil kanserler ve trilateral retinoblastomdur. Retinoblastomlu çocukların %5'inde metastaz görülür. Metastazlar sıklıkla merkezi sinir sistemi, kemikler ve bölgesel lenf bezleridir. Metastaz için risk faktörleri uvea, optik sinir ve orbita invazyonudur.

Takip

Retinoblastomun takibi hastanın yaşı ve tümörlerin yayınlığına göre değişiklik gösterir. Hastalık tam kontrol

altına alınıncaya kadar 3-4 haftalık aralarla takip edilmelidir. Retinoblastom kontrol altına alındıktan sonra kontrollerin araları yavaşça açılabilir. İlk yılda 1-2 aylık, ikinci yılda 2-3 aylık, 4-7 yaşına kadar 3-6 aylık ve sonrasında yıllık aralarla takip yapılmalıdır.

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2683-2691.
- Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2012;33:80-88.
- Shields JA, Shields CL. Retinoblastoma. In: Shields JA, Shields CL, editors. *Atlas of intraocular tumors.* Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2008. pp. 293-365.
- Broaddus E, Topham A, Singh AD. Survival with retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:24-27.
- Jubran RF, Erdreich-Epstein A, Butturini A, Murphree AL, Villablanca JG. Approaches to treatment for extraocular retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;26:31-34.
- Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:203-212.
- Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, Shields JA. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology.* 2008;115:2253-2258.
- Tuncer S, Peksayar G, Kebudi R, Tugal-Tutkun I, Buyukbabani N, Darendeliler E. Multiple anterior and posterior chamber pseudocysts in a 12-year-old boy with diffuse infiltrating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2009;46:312-316.
- Tuncer S. Retinoblastom. *Klinik Gelişim Dergisi* 2012;25:56-65.
- Reese AB, Ellsworth R. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1963;67:164-172.
- Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17:228-234.
- Epstein J, Shields CL, Shields JA. Trends in the management of retinoblastoma: evaluation of 1196 consecutive eyes during 1974-2001. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2003;40:196-203.
- Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1269-1272.
- Shields CL, Uysal Y, Marr BP, Lally SE, Rodrigues E, Kharod B, Shields JA. Experience with the polymer-coated hydroxyapatite implant following enucleation in 126 patients. *Ophthalmology.* 2007;114:367-373.
- Shields JA, Shields CL, Lally SE, Eagle RC. Harvesting fresh tumor tissue from enucleated eyes. The 2008 Jack S. Guyton Lecture. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:241-243.
- Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1339-1343.
- Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1330-1318.
- Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, Ling V, Chan HS. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1321-1328.
- Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, 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.
- Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, Friedman DL, Naduvilath TJ. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:657-664.
- 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.
- Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology.* 2008;115:1398-1404.
- Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, Brodie S, Zabor EC, Driscoll SJ, Gobin YP. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:499-502.
- Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, Ramasubramanian A, Lally SE, Griffin GC, Rosenwasser R, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report No. 1, Control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1399-1406.
- Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Al-Dahmash S, Bianciotto CG, Shields JA. Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. What have we learned? *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23:202-209.
- Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:479-485.
- Shields CL, Santos MC, Diniz W, Gündüz K, Mercado G, Cater JR, Shields JA. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:885-893.
- 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.
- Kaneko A, Suzuki S. Eye preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol.* 2003;22:601-607.
- Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, Soliman S, Podilsky G, Moulin AP, Beck-Popovic M. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:1078-1083.