



Retinoblastom Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Current Trends in the Management of Retinoblastoma

Hayyam Kıratlı*, Berçin Tarlan**

*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Oküler Onkoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Kozluk Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kozluk, Batman, Türkiye

Özet

Retinoblastom çocukluk çağının en sık görülen birincil göz içi kanser türüdür ve olguların %95'i 5 yaş öncesi tanı almaktadır. Tümör, lateralite, genetik geçiş durumu, odak sayısı, yeri, büyüklüğü ve vitreusta tohumlanma olup olmadığına göre değerlendirilip sınıflandırılmaktadır. Günümüzde en sık başvuru olan tedavi yöntemi sistemik ve intraarteryel kemoterapidir. Grup A gibi küçük tümörlerde transpupiller termoterapi, kriyoterapi veya lazer fotokoagülasyon gibi yerel tedavi yöntemleri uygulanır. Grup B ve C tümörler için sistemik kemoterapi ve yerel pekiştirici tedaviler birlikte uygulanabilir. Grup D kitleler için sistemik kemoterapi, yerel pekiştirici tedaviler, subtenon karboplatin veya dışsal ışın tedavisi kullanılabilir. Alternatif olarak grup B, C ve D tümörlere birincil intraarteryel kemoterapi verilebilir. Vitreusta tohumlanma olduğu durumlarda intravitreal melfalan da yapılmaktadır. Grup E gözlerde genellikle enükleasyon uygulanmaktadır ancak diğer gözün durumuna bağlı olarak sistemik ve intraarteryel kemoterapi de tercih edilebilir. Enükleasyon sonrası patolojik değerlendirmede histopatolojik yüksek risk faktörleri ile karşılaşırsa ek olarak sistemik kemoterapi gerekmektedir. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Özel Sayı 22-8)

Anahtar Kelimeler: Retinoblastom, kemoterapi, kemocerrahi, melfalan, brakiterapi

Summary

Retinoblastoma is the most common primary intraocular malignant tumor of early childhood, and 95% of all cases are diagnosed before the age of 5 years. Tumors are evaluated and classified based on laterality, genetic features, the number, location and size of foci. Currently, systemic and intraarterial chemotherapy are the most commonly used management options worldwide. Group A tumors are treated with focal techniques including transpupillary thermotherapy, cryotherapy, or laser photocoagulation. Groups B and C tumors are managed with systemic chemotherapy and focal consolidation techniques. Group D lesions are best treated with systemic chemotherapy, subtenon carboplatin injection or external beam radiotherapy. Alternatively, groups B, C and D tumors can be primarily treated with intraarterial chemotherapy. Intravitreal melphalan injection can be an alternative treatment for eyes with recurrent or persistent vitreous seeding. Group E eyes are often enucleated, however, depending on the fellow eye, systemic or intraarterial chemotherapy may be administered. Systemic chemotherapy is also mandatory if high-risk histopathological features are found after enucleation. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Supplement 22-8)

Key Words: Retinoblastoma, chemotherapy, melphalan, chemosurgery, brachytherapy

Giriş

Retinoblastom (RB) 0-5 yaş grubu çocuklarda en sık görülen birincil göz içi tümördür ve en önemli iki bulgusu lökosit (%54) ve şaşılık (%29). Tümör, 16000-18000 canlı doğumda bir görülmekle birlikte dünyada her yıl 7000 ile 8000 arası yeni olgu bildirilmektedir.¹

Çocukluk çağına en sık görülen göz içi kanser olan retinoblastom, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %3'ünü,

yenidoğan kanserlerinin %17'sini, 15 aydan küçük bebeklerdeki göz kanserlerinin %80'ini oluşturmakla birlikte 15 yaş altı ölümlerin %1'inden sorumludur.^{2,3} Tedavi edilmediği takdirde tümör önce gözü doldurmakta, sonra özellikle optik sinir ya da trabeküler ağ sistemi ve ön kamara yoluyla göz çevresi dokulara yayılarak yerel metastaz yapabilmekte, beyin omurilik sıvısı yolu ile merkezi sinir sistemine ulaşarak ya da kan yolu ile uzak metastaz yapabilmektedir. Dünyanın az gelişmiş bölgelerinde her yıl 3000-4000 çocuk doğrudan RB'ye bağlı sebeplerden

kaybedilmektedir.^{1,3} Günümüzde artan farkındalık, erken tanı ve yeni tedavi yöntemleri ile RB büyük ölçüde ölümcül bir kanser türü olmaktan çıkmış ve hem tedavi edilebilir hem de gözün dahi korunabildiği bir hastalık haline gelmiştir.

Doğru tedavinin başlanabilmesi, cevap ve prognoz açısından bir öngöründe bulunulabilmesi için tanı konmasını takiben tümörün doğru sınıflandırılması ve gruplandırılması gerekmektedir. Bu amaca yönelik olarak günümüzde RB kliniklerinde hasta başında ve bilimsel yayınlarda başlıca iki sınıflama kullanılmaktadır. Bunların ilki 1960'lerde geliştirilmiş olan Reese-Ellsworth (RE) sınıflamasıdır (Tablo 1).^{4,5} Bu sınıflama tanımlandığı yıllardan 1990'lara kadar RB'ye standart yaklaşım olan dışsal ışın tedavisinin sonuçlarını ve tümörün yeri, sayısı ve büyüklüğünü esas almaktadır.^{5,6} Retinoblastom tedavisinde dışsal ışın tedavisi dışında diğer yöntemlerin ağırlık kazanması ile bu sınıflamanın daha çok periferik, çok odaklı ve büyük tümörlere ağırlık verdiği ayrıca subretinal tohumlanmayı dikkate almadığı, prognozu doğrudan belirleyen en önemli etkenlerden biri olan vitreusta yerel ve yaygın tohumlanma ayırımını yapmadığı anlaşılmıştır.⁷ Bu nedenle günümüzde retinoblastom tedavisinin temel taşlarından olan sistemik kemoterapiye cevabı daha doğru değerlendirebilecek ve aynı zamanda öngörebilecek yeni bir sınıflama 1995 yılında "göz içi retinoblastomunda uluslararası sınıflama" (ICRB) başlığı altında yayınlanmıştır (Tablo 2).⁸ Tedaviye yaklaşımı ve cevabı etkileyen en önemli faktörlerden biri olan göz dışına yayılım ilk başvuruda tüm hastaların %5'inde mevcuttur ve bu hastaların uluslararası retinoblastom sınıflama sistemine göre sınıflandırılması önerilmektedir.^{9,10} Cerrahi sonrası histopatolojik değerlendirme ile patolojik evrelendirmede ise güncellenmiş TNM sınıflaması geçerliliğini korumaktadır.¹¹

Retinoblastom tedavisinde yaklaşım hastanın hayati durumu, globun korunması ve görme fonksiyonu olmak üzere üç faktör arasındaki dengeler tarafından belirlenir ve yerel ya da uzak metastazdan koruyarak hastanın yaşam garantisini sağlamak ilk amaçtır. Gözün korunması ikinci sırada gelmektedir ve önce hastanın yaşamı, sonra glob emniyete alındıktan sonra görme

Tablo 1. Reese-Ellsworth Sınıflaması (Novetsky DE ve ark.⁵)

I.a. Büyüklüğü 4 disk çapından küçük, yerleşimi ekvator veya arkasında olan tek tümör
I.b. Her birinin büyüklüğü 4 disk çapından küçük, yerleşimi ekvator veya arkasında olan birden fazla sayıda tümör
II.a. Büyüklüğü 4-10 disk çapı olan, yerleşimi ekvator veya arkasında olan tek tümör
II.b. Her birinin büyüklüğü 4-10 disk çapı olan, yerleşimi ekvator veya arkasında olan birden fazla sayıda tümör
III.a. Ekvator önünde yerleşimli herhangi bir tümör
III.b. Büyüklüğü 10 disk çapından büyük, yerleşimi ekvator veya arkasında olan tek tümör
IV.a. Bazısının büyüklüğü 10 disk çapından büyük olan çok sayıda tümör
IV.b. Ora serratanın önüne uzanan herhangi bir tümör
V.a. Retinanın yarısından fazlasını kaplayan masif tümör yükü
V.b. Vitreusta tohumlanma

fonksiyonu üzerine yoğunlaşılmalıdır. Hastaya uygulanacak tedavi seçilirken hastanın genel durumu, metastatik hastalık mevcudiyeti, sekonder kanser riskleri, tümörün lateralitesi, tümör sayısı, büyüklüğü ve yeri ve tedavi sonrası beklenen görme işlevi göz önüne alınarak değerlendirilmeli ve karar verilmelidir.

Güncel Tedavi Seçenekleri

1. Sistemik kemoterapi

Sistemik kemoterapinin kullanıldığı durumlar şu şekilde sıralanabilir: i) grup B, C ve D retinoblastom, ii) enükleasyon sonrası histopatolojik yüksek risk faktörlerinden en az birinin mevcudiyetinin tanımlandığı olgular (optik sinir tutulumu, yaygın koroidea invazyonu, ön kamara tutulumu gibi), iii) göz dışına taşmış (sklera dışı ya da göz çevresi dokulara yayılım şeklinde yerel metastaz veya uzak metastaz gösteren olgular) retinoblastom olguları ve i.v.) trilateral retinoblastom.^{12,13} Başlangıç tedavisi olarak sistemik kemoterapi kullanımında temel amaç tümörü küçültmek ilave yerel tedavi yöntemleriyle uygulanacak desteğe uygun hale getirmek ve bu yolla enükleasyon ve dışsal ışın tedavisinden korumaktır. Vinkristin, karboplatin ve etoposid (VEC protokolü) kemoredüksiyon protokollerinde en sık kullanılan ilaçlardır. Artık standart haline gelen uygulamada VEC protokolü,

Tablo 2. Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması (Murphree AL ve ark.⁸)

Grup A
Tümörler <3 mm, foveadan en az 3 mm, diskten 1,5 mm uzakta, vitreusta tohumlanma yok
Grup B
Tümörlerden biri >3 mm olabilir, foveolaya <3 mm den yakın veya diske <1,5 mm den yakın olabilir, vitreusta tohumlanma yoktur, tümörün 3 mm'den az çevresinde berrak subretinal sıvı olabilir
Grup C
Tümör herhangi bir büyüklükte olabilir ancak tümörün en fazla 3 mm çevresinde vitreusta yerel tohumlanma vardır
C1: <3 mm içinde subretinal tohumlanma var
C2: <3 mm içinde intravitreal tohumlanma var
C3: <3 mm içinde hem subretinal hem de intravitreal tohumlanma var
Grup D
Göziçinde yaygın tümör yükü, diffüz tohumlanma ve >1 kadranda subretinal mayi vardır
D1: >3 mm den uzakta da yaygın subretinal tohumlanma var
D2: >3 mm den uzakta da yaygın intravitreal tohumlanma var
D3: >3 mm den uzakta da yaygın hem subretinal hem de intravitreal tohumlanma var
Grup E
Tümörün göziçin >%50 den fazlasını doldurması, neovasküler glokom, tümörün lense değmesi, fitiziğe giden göz, orbita selülit benzeri tablo, göziçi kanama postlaminer yayılım

3-4 hafta aralarla 6 döngü olarak verilmektedir.¹³⁻¹⁵ Bazı merkezlerde siklosporinin antineoplastik ilaçları hücre dışına atan p-glikoprotein mekanizmasını inhibe etmesi ve ilaca direnci azalttığı varsayımından hareket edilerek standart VEC protokolüne siklosporin eklenmektedir.^{2,14} Özellikle ICRB grup A ve B gibi tümör yükünün az olduğu gruplarda 6 döngü etoposid ve karboplatin den oluşan ikili ajanla tedaviye 3. döngüden itibaren eklenen yerel tedavilerin de başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir.¹⁶ Göz içinde yer alan her boyutta ve her bölgedeki retinoblastom için kemoterapi verilebilir ancak tek başına kriyoterapi, transpupiller termoterapi (TTT) veya plak brakiterapi gibi yerel tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınabilecek küçük - orta büyüklükteki tümörlerde kemoredüksiyon gereksizdir.¹⁷ Bunun dışında rubeozis, neovasküler glokom, ön kamarada veya optik sinirde tümör olması, sistemik metastaz, böbrek yetmezliği gibi sorunlar kemoredüksiyon için kontrendikasyondur.^{17,18} Kemoredüksiyon önerirken gözün görme potansiyeli de hesaba katılmalıdır. Sistemik kemoterapi bir yaş altı bebeklerde radyasyondan kaçınabilmek için geçerli bir seçenektir. İki döngü kemoterapi verilmesini takiben genellikle tümör çapında %35, kalınlığında ise %50 azalma görülür. Bu belirgin gerileme ilk birkaç ay devam eder, ancak yerel tedavi ile desteklenmediği takdirde nüks kaçınılmazdır.¹²⁻¹⁸ Başlangıç tedavisi olarak verilen 2 döngü kemoterapi sonrası, tümör boyutunda ve subretinal sıvıda yeterli gerileme elde edildikten sonra tümör boyutu ve yerine göre TTT, kriyoterapi, plak brakiterapi veya subtenon karboplatin enjeksiyonu yapılabilir.^{2,12-18}

Kemoredüksiyon ve yerel pekiştirici yöntemler kullanılarak Reese-Ellsworth sınıflamasına göre evre I, II, III ve IV'de %85'e varan oranda glob korunabilmekte, evre V'te ise bu oran %47'ye düşmektedir.¹⁹ Diğer yönden sistemik kemoterapi tek başına kullanıldığında sadece %55 gözde yeterli tümör kontrolü sağlamaktadır. Tümör boyutları büyüdükçe ve makula yerleşimli tümörlerde ise başarı oranı düşmektedir.¹⁸ Tüm gruplar hesaba katıldığında retinoblastomda nüks oranı %22'dir ve bunların büyük bir kısmı ilk yıl içinde görülmektedir. Uluslararası retinoblastom sınıflaması esas alındığında gözün yerinde kalma oranı grup A'da %100, grup B'de %93, grup C'de %90, grup D'de %47 ve grup E'de %25 olarak bildirilmiştir.¹⁴ Tümör boyutunun büyüklüğü, vitreusta ve retina altında tohumlanma bulunması ve retina altı sıvı varlığı, kemoterapinin başarısız olmasıyla birlikte enükleasyon veya dışsal ışın tedavisine gerek olacağı yönünde risk faktörleridir. Kemoredüksiyon protokolü uygulanan hastaların, kemoterapi ve destekleyici yerel tedaviler tamamlansa dahi uzun bir süre 2-3 ayda bir kontrol edilmeleri gerekmektedir.^{20,21} Sistemik kemoterapi sonrası tümörde vitreus tohumlanması oluşumunu kolaylaştıracak genotipik değişiklikler olabilir.²² Sistemik kemoterapi kemik iliğini baskılayabilir, nötropeniye sebep olarak ağır bakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturabilir, hepatotoksisite veya nefrotoksisite görülebilir. Nadir de olsa akut miyeloid lösemi gibi ikincil kanserlere zemin hazırlayabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı pediatrik onkoloji bölümü tarafından hastanın yakın izlemi gerekmektedir.

2. Yerel Tedaviler

Yerel tedaviler lazer fotokoagülasyon, termoterapi, kriyoterapi ve plak brakiterapiyi içermektedir. Genellikle sistemik kemoterapi sonrası boyutlarında gerileme olmuş küçük tümörlere, sistemik kemoterapi döngülerinde eş zamanlı olarak uygulanırlar.

2.1. Lazer Fotokoagülasyon

Argon veya diod lazer kullanılarak indirekt oftalmoskopi aracılığıyla ekvator gerisinde kalan küçük tümörlere uygulanırlar. Başarısı tümörde iskemi ve vasküler koagülasyon yaratmasına bağlı olduğu için sistemik kemoterapi alan olgularda uygulanması önerilmez. Tümör tabanının çevresine uygulanmalı, vitreus tohumlanmasına neden olabileceği için tümör üzerine direk uygulamadan kaçınılmalıdır.²

2.2. Termoterapi

Bu yöntemde diod infrared lazer sistemi ile tümör dokusu koagülasyon eşliğinin altında kalan 45 °C -65 °C arasına kadar ısıtılır ve böylece retina damarlarının korunması hedeflenmiş olur. Etki mekanizması kesin bilinmemekle birlikte, ısının tümör hücrelerine doğrudan sitotoksik etkisi, tümör mikroçevresinin ısıya bağlı değişimi, "heat-shock" proteinlerinin oluşumu, apoptozisin uyarılması, sinyal iletiminde değişiklikler meydana gelmesi ve tümör hücrelerinin ilaca direnç yeteneklerinde değişimler olabilir.¹³ Günümüzde en sık uygulama şekli 810 nm dalga boyunda infrared diod lazer iledir ve bu şekilde 2 tür tedavi yapılmaktadır:

Transpupiller termoterapi: 1,2 mm'lik spot büyüklüğü kullanılarak 1,5 dakika bir süre içinde hedef dokuda hafif beyazlaşma oluşturmak amaçlanır ve güç seviyesi 300-600 mW arasında küçük aralıklarla artırılarak ayarlanır. Tümörün tamamına uygulanmalıdır. Altta sağlam retina pigment epitel dokusunun olması gerektiğinden küçük tümörlerde birincil olarak kullanılması daha yararlıdır. Kemoterapi sonrası tümör altı ve çevresinde yaygın pigment epitel atrofi meydana geldiği için etkisi sınırlı kalabilir.²³ Bu yöntem subretinal veya vitreusta tohumlanma olmayan 3 mm'den küçük tümörlerde birincil tedavi olarak kullanılabilir ve %85,6 tümörde tam gerileme sağlayabilmektedir.²⁴

Fokal iris atrofileri ve periferik lens kesafetleri en sık görülen yan etkileridir.²⁴

Termokemoterapi: Bu teknikte tümör dokusundaki ısı 42 °C -45 °C arasına yükseltilir ve eşzamanlı veya kısa süre öncesinde verilmiş olan karboplatin gibi ilaçların alkilleyici etkisini arttırmak amaçlanır. Karboplatinin tümör hücresi içine geçişi 44 °C üzerine çıktığında hızlanmaktadır. Ekvator arkasında yer alan, çapı 12 mm'yi geçmeyen ve vitreusta tohumlanma olmayan retinoblastomlar için uygundur. Binoküler indirekt oftalmoskop veya ameliyat mikroskopuna uyum sağlayabilen ek bir cihazla 5-10 dakika kadar uzun bir süre uygulanır ve 3-4 haftada bir tekrarlanması gereklidir. Etkili bir yöntem olmasına rağmen uzun zaman alması kullanımını kısıtlamaktadır. Yan etki olarak vitreus tohumlanması, yaygın koryoretinal atrofiler ve retina dekolmanı görülebilir.²³

2.3. Kriyoterapi

Bu yöntem yoluyla tümörde ısının -90 °C'ye düşürülmesi, hücre içinde kristallerin oluşmasına, protein denatürasyonuna

ve pH değişikliklerine sebep olur, bu değişiklikler sonucunda hücre rüptürü görülür. Meydana gelen bu değişiklikler damar endotelinin hasar görmesine ve tümör içi damarlarda trombüs oluşumuna yol açar.¹³ Ekvator önünde yer alan ve vitreus içine yaygın tohumlanma göstermeyen çapı 4-6 mm, yüksekliği ise 2-3 mm'yi geçmeyen retinoblastom odakları için birincil tedavi seçeneği olabilir, veya kemoredüksiyonu takiben uygulanabilir.^{1,13,25} Yerel tümör kontrol oranı kitlenin büyüklüğüne göre %76 ile %95 arasında değişmektedir. Yan etki olarak en sık geçici kapak ödemi, kemozis, geçici yerel seröz retina dekolmanı, retina içi ve vitreus hemorajileri görülebilir.²⁵ Vitreoretinal traksiyon bantları oluşumu, yırtıklı retina dekolmanı, hipotoni ve fitizis bulbi gelişimi daha ağır yan etkilerdir.²⁶ Bir seferde en fazla 2 veya 3 tümör odağı tedavi edilmeli, bir kadrandan fazla bölgeye kriyoterapi yapılmamalıdır. Makulaya 5 mm'den yakın ve optik diske komşu tümörlerde ayrıca tümörü çevreleyen retina dekolmanı varsa kriyoterapi ilk tercih olmamalıdır. Radyoterapi veya kemoterapi sonrası büyük tümörlerden koparak vitreus bazına yerleşmiş küçük odaklar kriyoterapiye genellikle olumlu cevap vermemektedir.^{1,13,25,26}

2.4. Episkleral Plak Brakiterapi

Retinoblastom radyasyona oldukça duyarlı bir tümördür ve unilateral, ekvator önünde tek odak olup çapı 15 mm'nin, yüksekliği de 9 mm'nin altında olan tümörlerde birincil olarak kullanılması başarılı sonuçlar vermektedir. Brakiterapi; i) birincil olarak ii) başka tedavileri tamamlayıcı olarak iii) diğer tedavilerin yetersiz kalması veya nüks görülmesini takiben ikincil olarak kullanılmaktadır. İkincil olarak tercih edildiğinde tümörün yeri önemli olmamakla birlikte jukstapapiller yerleşimli tümörler ve ön segment yayılımı bulunan gözler bu tedavi için uygun değildir.^{27,28} Kemoterapi ve yerel tedaviler sonrası makulada canlı tümör kalması veya yerel tedavilerin görme işlevini yok etme potansiyelinin bulunduğu durumlar brakiterapi için özel endikasyonlardır.²⁸ Dışsal ışın tedavisine ve sistemik kemoterapiye cevap vermeyen ya da bu tedaviler sonrası gelişmiş nüks retinoblastomlarda brakiterapi önerilmektedir. Kemoredüksiyon sırasında pekiştirici yöntem olarak brakiterapi uygulanabilir ancak oldukça ağır bir radyasyon retinopatisi gelişme riski olduğu için dozun en alt düzeyde tutulması gerekmektedir.^{27,28} Vitreusta tohumlanma lezyonun hemen üzerinde sınırlıysa tedavi planına dahil edilebilmektedir. Buna karşın vitreusta yaygın tohumlanma varsa brakiterapi etkisiz kalmaktadır. Tedavi planlanırken tümörün tepe noktasının 45-50 Gy radyasyon alması hedeflenir. Yerleştirilecek olan plak tümörün kenarlarını en az 1 mm aşmalıdır.²⁷

İyot-125 kullanılan gözlerde 1 yılın sonunda tümör kontrol oranı %83,5 yılın sonunda ise %79 bulunmuştur. Rutenyum-106 kullanılan hasta serilerinde glob %76 oranında korunmuş olup, yerel tümör kontrol oranları ise %59-%73 arasında değişmektedir. Plak brakiterapi sonrası en sık tip IV gerileme paterni görülmektedir.²⁷ Dışsal ışın tedavisine cevap vermeyen olguların %61'inde plak brakiterapi ile başarılı sonuç elde edilmiştir. Plak brakiterapi sonrası yan etkiler genellikle radyasyona bağlıdır ve 5 yıl içinde proliferatif radyasyon

retinopatisi %27, radyasyon optik nöropatisi %26, makülopati %25 ve katarakt %31 oranında ortaya çıkmaktadır.^{13,27}

3. Dışsal Işın Tedavisi

Bu yöntem uzun yıllar boyunca standart birincil tedavi olarak uygulanmış ve tümör kontrolü RE evre I ve II'de %95, evre III ve IV'de %50 oranında gerçekleşmiştir. Gözün yerinde kalma oranı RE evre I ile IV arasında %87, RE evre V'de ise %29'dur.^{29,30} Doksanlı yıllarda bu yöntemle tedavi edilmiş olan hastalar geçmişe dönük incelendiğinde; iki taraflı olgularda 50 yıl içinde kümülatif olarak ikincil kanser gelişme insidansı %51 gibi çok yüksek düzeyde belirlenmiştir. Ailesel olgularda leiomyosarkom ve diğer retinoblastom hastalarında osteosarkom bahsedilen bu ikincil kanser türlerinden öne çıkan iki tanesidir.^{31,32}

Radyasyon, retinoblastom hücrelerinin bölünme zamanına etki eder ve bu nedenle cevap geç ortaya çıkar. Ayrıca radyasyon etkisiyle meydana vaskülopati nedeniyle tümörün beslenmesi de bozulmaktadır. İleri aşamadaki tümörler (Reese-Ellsworth evre 5, ICRB grup D ve E gibi), makula ve optik sinir başını etkilemiş olan ancak diğer yöntemlerle tedavi edilemeyecek tümörler, yerel yöntemlerin yetersiz kalacağı düzeyde vitreusta tohumlanma bulunması, tedavi sonrası kalan tek gözde gelişen retina dekolmanı eşliğinde çok sayıda yeni odak, nüks veya tedaviye dirençli tümör olması ve göz dışına, optik sinire yayılmış tümör belirlenmesi dışsal ışın tedavisi endikasyonlarıdır.^{2,13,29,30} Halen belirli merkezlerde 6 mV doğrusal hızlandırıcı kullanılarak klasik yöntem olan lens koruyucu veya D şekilli ışınlama protokolleri ile toplamda 45-50 Gy, 1,8 Gy'lik bölümler halinde haftada 5 kez uygulanmaktadır. Tümör cevabını değerlendirmede en önemli ölçüt tümör boyutlarıdır. Tedavi sonrası küçülme ve varsa retina dekolmanında azalma beklenmelidir.^{29,30} Başarılı bir dışsal ışın tedavisi sonucu retinoblastom odaklarının sadece %16'sı tümüyle kaybolur, %80 tümör 10 yıl sonra dahi görülebilir ve bir bakiye bırakır. Ortalama çapı 15 disk çapı ve üstü tümörler tip I, 10 disk çapı tümörler tip III, 5 disk çaplı tümörler tip II ve IV, daha küçük çaplılar ise genellikle tip 0 paterninde gerileme gösterir.²⁹ Ön segmenti korumayı amaçlayan mevcut tekniklerde en önemli sorunlardan biri özellikle perifer retinada görülen nükslerdir. Arka kutup tümörlerde başarı %89 iken perifer tümörlerde bu oran %46'da kalmaktadır. Başarısızlığın bir diğer önemli nedeni de vitreusta yaygın tohumlanma bulunmasıdır.³⁰

Dışsal ışın tedavisi sonrası sık görülen yan etkilerin başında radyasyona bağlı dermatit ve sikatrizasyon, bant keratopati, katarakt, kuru göz, retinopati, retina dekolmanı ve optik nöropatilerdir. Daha uzun vadede orbita yağ dokusunda atrofiler, enoftalmi ve fitizis bulbi meydana gelebilir.²⁹ Ancak esas korkulan radyoterapi alan sahalarda gelişen ikincil tümörlerdir. Bunlar arasında leiomyosarkom, osteosarkom, cilt melanomu, kapakta sebase bez karsinomları ön sıradadır. Bunun dışında özellikle ailesel retinoblastoma olgularında radyasyon sahası dışında da ikincil hatta üçüncül kanserler gelişmektedir. Bunlar

arasında merkezi sinir sistemi (pinealoblastom, menenjiyom gibi) ve nazal boşluk tümörleri, Hodgkin lenfoma, meme karsinomu sayılabilir. RB1 gen mutasyonu taşıyan olgularda lipom gelişme olasılığı fazladır ve yine bu grup hastalarda ikincil ve üçüncül kanserler yüksek oranda görülmektedir.^{31,32} Orbita gelişiminde duraklama, asimetri ve deformiteler, temporal fossa atrofi estetik sorun yaratan diğer yan etkilerdir. Tüm bu yan etkiler ve olumsuz sonuçlar, dışsal ışın tedavisinin aslında çok etkili bir yöntem olmasına karşın ailelerin ve hekimlerin bu seçenekten uzak durmalarına yol açmıştır.^{2,13} Bu sorunu aşmak amacıyla:

i) Bir yaşın altında dışsal ışın tedavisi uygulanmamalıdır. Bir yaş altında verilen dışsal ışın tedavisi sonrası ikincil kanser gelişme insidansı %22 iken 12 aylıktan sonra verilen radyoterapi sonrası gelişen ikinci kanser oranı ve radyoterapi almamış hastaların oranı %3 civarındadır.

ii) Radyasyon dozu düşük tutulmalıdır, standart doz 40-45 Gy'dir ancak 36 Gy ile de başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

iii) Modern radyoterapi teknikleri kullanılmalıdır. Stereotaktik konformal radyoterapi bunlardan biridir ve çok sayıda 1 mm'lik mikro yaprakçık kullanılarak oldukça hassas düzeyde tümör hedeflemesi yapılabilmekte ve çevre dokular korunabilmektedir.³³

4. Enükleasyon

Tek taraflı olgularda ileri evre retinoblastom (ICRB grup E), retinanın $\frac{3}{4}$ 'ünden fazlasının tümörle kaplı olması, vitreusu dolduran tümör veya tohumlanma bulunması, optik sinir tutulumu olduğunu düşündüren ultrasonografi veya diğer görüntüleme bulguları olması, ön hiyaloid ve ön segmentte tümör varlığı, neovasküler glokom, hifema, psödohipopiyon oluşumu, nadir görülen diffüz tip retinoblastom olguları, orbita selülit benzer tablo bulunması birincil enükleasyon endikasyonlarıdır.¹⁻³ Ayrıca daha önce uygulanmış olan kemoterapi ve diğer yerel tedavilerin yöntemlerinin başarısız olması ve tümörün ilerlemeye devam etmesi, böyle bir gözde işlevsel beklentilerin olmaması yine enükleasyonu gündeme getirecek olan durumlardır.³ Enükleasyon sonrası histopatolojik incelemede ön kamarada tümör varlığı, iris ve siliyer cisimde infiltrasyon, retrolaminer optik sinir invazyonu, sinir kesi yerinde tümör hücreleri görülmesi, yaygın koroidea tutulumu, sklera infiltrasyonu ve göz dışı yayılım histopatolojik yüksek risk faktörleri olarak olarak adlandırılmaktadır ve spesimenlerin %18-%50'sinde bulunmaktadır.^{34,35} Bu faktörlerin tanımlandığı hastalarda metastaz ihtimali %24 oranındadır ancak bu oran enükleasyon sonrasında sistemik kemoterapi uygulanması ile %4'e düşmektedir.¹⁴

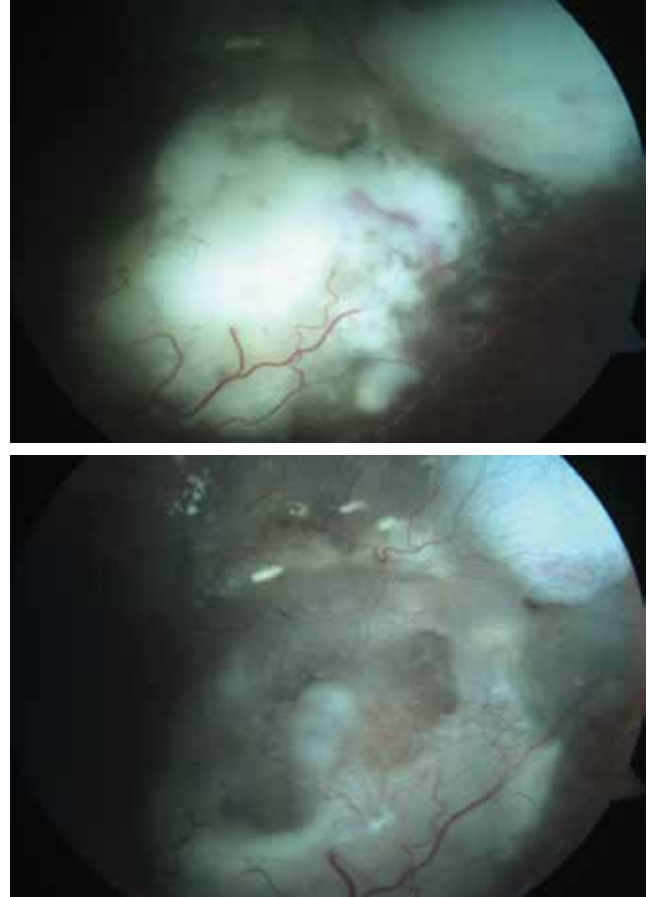
5. Subtenon Karboplatin Enjeksiyonu

Karboplatinin sistemik yan etkilerini en aza indirmek ve göz içinde yüksek ilaç konsantrasyonu sağlamak amacıyla uygulanan bir tekniktir. Genellikle 20 mg/2 cc dozunda verilir ve enjeksiyon yapıldıktan 30 dakika sonra vitreusta sistemik verilime göre 6-10 kat yüksek bir ilaç dozuna ulaşılabilir.¹⁴ Birincil olarak ve tek tedavi şeklinde uygulanması önerilmemektedir.

Daha önce uygulanan yerel veya sistemik tedavileri pekiştirmek, vitreusta az miktarda tohumlanma varsa veya periferde küçük nüks odakları belirlenmişse yapılmaktadır.³⁶ Hastada tedavi sonrası tek göz kalmış ve bu gözde de ileri evrede tümör varsa yine zaman kazanmak için başvurulabilir. Karboplatin konjonktiva altına değil, tenon altına verilmelidir, konjonktivada nekroz, yüzeye sızarak aşırı iritasyon yapabilir. Diğer yan etkileri orbita selülit benzer akut klinik tablo, optik atrofi, kaslarda fibrozis ve hareket kısıtlılıklarıdır.³⁷

6. Oftalmik Arter Kemocerrahisi (İntraarteryel Kemoterapi: IAC)

Son 5 yıl içinde en çok başvuru alan yöntemler arasına girmiş, önce sistemik kemoterapi ile yeterli tümör kontrolü sağlanamamış olan tek taraflı ve enükleasyon düşünülen olgularda uygulanmış (Resim 1), yüksek oranda gözün kurtarılması üzerine özellikle tek taraflı grup B, C ve D grubu tümörlerde giderek birinci tercih halini almıştır. Sistemik kemoterapinin yan etkileri, maliyeti ve olası uzun dönem komplikasyonları da intraarteryel kemoterapiye (IAC) yönelimi hızlandırmaktadır.^{38,39} Femoral arterden girilerek



Resim 1. Dört yaşında erkek hastada başlangıçta grup D olan gözde 6 döngü sistemik VEC protokolü ve aralarda destekleyici TTT ardından: A. tümörün yeniden büyümesi, B. IAC sonrası 3. ayda tümörün gerilemesi ve yerel tedavilere tekrar uygun hale geldiği aşama görülmektedir

oftalmik arter içine kadar ilerletilen 400-570 µ dış çaplı bir kateterden 30 dakikada intraarteryel kemoterapotik ajan (melfalan) verilmektedir.⁴⁰⁻⁴² Bu yöntemle kateterizasyon başarısı %90'ın üzerindedir.⁴⁰⁻⁴⁵ Uygulanan doz 0-2 yaş arası için 3 mg/30 cc, 2-5 yaş için 5 mg/30 cc ve 5 yaş üstü için 7,5 mg/30 cc'dir.⁴³⁻⁴⁵ Tek uygulamadan sonra dahi tümörde taban çapında ortalama %33, kalınlıkta ise %46 gerileme görülmekte ve eşlik eden seröz retina dekolmanı varsa olguların %76'sında kaybolmaktadır.⁴⁶ Küçülen tümörlerin %87'si tip 3 gerileme paterni sergilemektedir.⁴⁶ Deneyim kazanan merkezlerde yan etki ve komplikasyonlar az sayıda ve sınırlıdır. En sık, kapak ödemi, blefaroptozis, kirpik kaybı, alında kızarıklık, geçici 3. sinir felci, oftalmik veya santral retinal arter tıkanıklıkları, koroidea ve retina pigment epiteli atrofi ve vitreus hemorajileri görülebilmektedir.^{44,45,47,48}

Sistemik kemoterapi ve IAC arasındaki en önemli farklardan bir tanesi de tümör cevabıdır. Sistemik kemoterapi tek başına grup A'da %100, grup B'de %93, grup C'de %90, grup D'de %47 grup E'de ise %33 yeterli tümör kontrolü sağlamaktadır. Tek ve birincil tedavi olarak IAC grup B, C ve D'de %100, grup E'de ise %33 yeterli tümör kontrolü sağlamaktadır.⁴³ Ayrıca, daha önce sistemik kemoterapi alıp başarısız olunmuş grup E gibi ileri evre tümörlerde ikincil IAC %57-%80 arası enükleasyonu önleyebilmektedir.^{43,48} Subretinal tohumlanma varlığında IAC etkilidir ancak yaygın vitreus yayılımı varsa yetersiz kalmaktadır, bu gözlere intravitreal yolla kemoterapotik ajan uygulamak gerekmektedir.^{49,50}

7. İntravitreal Kemoterapi

Vitreusta tümör hücresi tohumlanması olması, retinoblastom tedavisinde başarısız olunmasının en önemli nedenlerindedir. Vitreus avasküler bir yapı olduğu için burada sistemik veya IAC yolu ile verilen ilaçlar yeterli kemoterapotik doza ulaşamamaktadır. Bunun önüne geçebilmek amacı ile vitreusa en yaygın olarak 8-50 µg melfalan enjekte edilmektedir.⁵¹ Teknik olarak limbustan 3 mm mesafede pars planadan 31 G iğne ile girilerek ilacın verilmesinin ardından giriş bölgesine kriyoterapi uygulanmaktadır. Retinaya toksik olmayan, hipotoni ve fitizis yaratmayan melfalan doz aralığının ise 20-30 µg/0,1 cc olduğu düşünülmektedir.^{51,52} Bu yöntem ile %87-%100 gözde vitreus tohumlanması ortadan kaldırılmaktadır. Doz 8 µg/0,1 cc tutulduğu takdirde tümör kontrol oranı %43'e düşmektedir.⁵¹ İntravitreal melfalan enjeksiyonu sonrası komplikasyon ve yan etkiler nadirdir ancak fokal iris atrofileri, koryoretinal atrofi, vitreus hemorajileri ve retina dekolmanı bildirilmiştir.⁵³ İntravitreal olarak tiotepa, karboplatin ve metotreksat çok daha az sıklıkta kullanılmaktadır.⁵³

Sonuç

Retinoblastom tedavisinde temel amaç hastanın yaşamının korunması ve daha sonra göz ve görme fonksiyonunun kurtarılmasıdır. Günümüzde uygulanan tedavi yöntemleri bu amaca yaklaşmakta ancak beraberinde önemli yan etkiler ve hasta ve sağlık sistemine ağır maliyetler getirmektedir. Önümüzdeki

yıllarda tedavinin tümör ortamındaki hipoksi, anjiyogenez ve hücrel metabolizmayı hedef alacak şekilde gelişeceği öngörülmektedir.⁵⁴

Kaynaklar

1. Villegas VM, Hess DJ, Wildner A, et al. Retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:581-8.
2. Scheffer AC, Abramson DH. Retinoblastoma: what is new in 2007-2008. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:526-34.
3. National Retinoblastoma Strategy. Canadian guidelines for care. *Can J Ophthalmol.* 2009;44:9-44.
4. Kiss S, Liederma YI, Mukai S. Diagnosis, classification and treatment of retinoblastoma. *Int Ophthalmol Clin.* 2009;48:135-47.
5. Novetsky DE, Abramson DH, Kim JW, et al. Published international classification of retinoblastoma (ICRB) definitions contain inconsistencies. An analysis of impact. *Ophthalmic Genet.* 2009;30:40-4.
6. Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1963;67:164-72.
7. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The international classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* 1996;113:2276-80.
8. Murphree LA. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am.* 2005;18:41-53.
9. Chantada G, Doz F, Antonelli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:801-5.
10. Chantada GL, Sampor C, Bosaleh A, et al. Comparison of staging systems for extraocular retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1127-34.
11. Edge SB, Byrd DR, Copton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A (eds). American Joint Committee on Cancer. *Cancer staging manual.* New-York: Springer; 2010:561-8.
12. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, et al. Chemoreduction for retinoblastoma. Analysis of tumor control and risks for recurrence in 457 tumors. *Am J Ophthalmol.* 2004;138:329-37.
13. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:479-85.
14. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intraarterial, periocular and intravitreal chemotherapy. *Eye.* 2013;27:253-64.
15. Shields CL, Palamar M, Sharma P, et al. Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:282-90.
16. Abramson DH, Lawrence SD, Beaverson KL, et al. Systemic carboplatin for retinoblastoma: change in tumor size over time. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1616-9.
17. Shields CL, Sharma P, Ramasubramanian A, et al. Chemoreduction for group E retinoblastoma: comparison of chemoreduction alone versus chemoreduction plus low-dose external radiotherapy in 76 eyes. *Ophthalmology.* 2009;116:544-51.
18. Cohen V, Hungerford JL. The success of primary chemotherapy for group D heritable retinoblastoma. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:887-90.
19. Dunkel IJ, Lee TC, Shi W, et al. A phase II trial of carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:643-8.
20. Rizzuti AE, Dunkel IJ, Abramson DH. The adverse events of chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:862-5.
21. Gombos DS, Hungerford JL, Abramson DH, et al. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology.* 2007;114:1378-83.
22. Gustmann S, Klein-Hitpass L, Stephan H, et al. Loss at chromosome arm 16q in retinoblastoma: confirmation of the association with diffuse vitreous seeding and refinement of the recurrently deleted region. *Genes Chromosomes Cancer.* 2011;50:327-33.
23. Abramson DH, Scheffer AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology.* 2004;111:984-91.

24. Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:885-93.
25. Abramson DH, Ellsworth RM, Rozakis GW. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1253-6.
26. Shields JA, Parsons H, Shields CL, et al. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;108:260-4.
27. Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard MC, et al. 106-Ru brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:821-8.
28. The american brachytherapy society-ophthalmic oncology task force. The american brachytherapy society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13:1-14.
29. Abramson DH, Beaverson KL, Chang ST, et al. Outcome following initial external beam radiotherapy in patients with Reese-Ellsworth group Vb retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1316-23.
30. Munier FL, Verveij J, Pica A, et al. New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: from lens to normal tissue-sparing techniques. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36:78-89.
31. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol*. 2005;23:2272-9.
32. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:24-31.
33. Eldebawy E, Patrocinio H, Evans M, et al. Stereotactic radiotherapy as an alternative to plaque brachytherapy in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:1210-2.
34. Wilson MW, Quaddoumi I, Billups C, et al. A clinicopathological correlation of 67 eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:553-8.
35. Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes. *Ophthalmology*. 2013;120:997-1003.
36. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1999;106:1947-50.
37. Kıratlı H, Kocabeyoğlu S, Bilgiç S. Severe pseudo-preseptal cellulitis following sub-Tenon's carboplatin injection for intraocular retinoblastoma. *JAAPOS*. 2007;11:404-5.
38. Abramson DH. Super selective ophthalmic artery delivery of chemotherapy for intraocular retinoblastoma: chemosurgery. The first Stallard lecture. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:396-9.
39. Shields CL, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: the beginning of a long journey. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38:638-43.
40. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, et al. Supraselective intraarterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:171-6.
41. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Report no.1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:1399-406.
42. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology*. 2011;118:2081-7.
43. Shields CL, Kaliki S, Al-Dashmash S, et al. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intraarterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina*. 2013;33:2103-9.
44. Abramson DH, Marr BP, Brodie SE, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for less advanced intraocular retinoblastoma: five year review. *PLoS ONE*. 2012;7:34120. doi: 10.1371/journal.pone.0034120.
45. Venturi C, Bracco S, Cerase A, et al. Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:335-42.
46. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, et al. Effect of intraarterial chemotherapy on retinoblastoma-induced retinal detachment. *Retina*. 2012;32:799-804.
47. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Report no.2, treatment complications. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:1407-15.
48. Muen WJ, Kingston JE, Robertson F, et al. Efficacy and complications of super-selective intra-ophthalmic artery melphalan for the treatment of refractory retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2012;119:611-6.
49. Kim J, Do H, Egbert P. Eucleated eyes after failed intra-arterial infusion of chemotherapy for unilateral retinoblastoma: histopathologic evaluation of vitreous seeding. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1655-8.
50. Abramson DH, Marr BP, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in eyes with vitreous and/or subretinal seeding: 2-year results. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:499-502.
51. Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, et al. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds. *JAMA Ophthalmol*. 2014; doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7666.
52. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous disease in retinoblastoma revisited: from prohibition to conditional indications. *Br J Ophthalmol*. 2012;96:1078-83.
53. Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:292-7.
54. Houston SK, Lampidis TJ, Murray TG. Models and discovery strategies for new therapies of retinoblastoma. *Expert Opin Drug Discov*. 2013;8:383-94.