



Retinoblastomda Kemoterapi: Güncel Yaklaşımlar

Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches

Özge Yanık*, Kaan Gündüz*, Kıvılcım Yavuz**, Nurdan Taçyıldız***, Emel Ünal***

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

***Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Retinoblastom (RB) çocukluk çağıının en sık görülen malign göz içi tümörüdür. RB tedavisinde klasik olarak enükleasyon ve eksternal radyoterapi kullanılmış olsa da, günümüzde en sık uygulanan göz koruyucu tedavi yöntemi kemoterapidir. Kemoterapi hem göz içi hem de göz dışı RB olgularında kullanılabilir. Kemoterapötik ajan, sistemik, subkonjonktival, intraarteriyel ve intravitreal yollar ile uygulanabilir. Sistemik tedavinin uygulama amacı, tümörün küçültülerek lokal tedavi yöntemlerine uygun hale getirilmesi (kemoreduksiyon) ya da enükleasyon cerrahisi sonrası yüksek metastaz riskinin azaltılmasıdır (adjuvan tedavi). İntraarteriyel kemoterapi, güncel adıyla süperselektif intraarteriyel infüzyon tedavisi, retinaya sınırlı tümörlerde primer tedavi yöntemi olarak ya da nüks RB olgularında sekonder yaklaşım olarak kullanılmaktadır. En önemli avantajı sistemik kemoterapiye bağlı komplikasyonların önlenmesidir. İntravitreal kemoterapi ise persistan ya da nüks vitreus tohumlanması varlığında uygulanır. Göz dışı RB olguları, RB'ye bağlı orbita invazyonunu ve metastatik hastalığı içerir. Orbita invazyonu olan RB'lerde güncel tedavi, tümörün neoadjuvan kemoterapi ile küçültülerek enükleasyon cerrahisine uygun hale getirilmesi ve takiben adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının yapılmasıdır. Metastatik hastalık ise bölgesel lenf nodu tutulumunu, uzak metastazı ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumunu içerir. Aralarında, en kötü prognozu olan SSS tutulumu olup neredeyse %100 mortalite göstermektedir. Metastatik hastalığın tedavisinde yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoetik kök hücre kurtarma terapisi ve ek olarak hastalığın tutulum bölgesine göre radyoterapi uygulamaları yapılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Retinoblastom, kemoreduksiyon, intraarteriyel kemoterapi, intravitreal kemoterapi, subkonjonktival kemoterapi

Summary

Retinoblastoma (RB) is the most common childhood malignant intraocular tumor. Although enucleation and external beam radiotherapy have been historically used, today the most commonly used eye-sparing approach is chemotherapy. Chemotherapy can be used in both intraocular and extraocular RB cases. Chemotherapeutic agents may be applied in different ways, including systemic, subconjunctival, intra-arterial and intravitreal routes. The main purposes of application of systemic therapy are to reduce the tumor size for local treatment (chemoreduction), or to reduce the risk of metastasis after enucleation surgery (adjuvant therapy). Intra-arterial chemotherapy with the current name "super-selective intra-arterial infusion therapy" could be applied as primary therapy in tumors confined to the retina or as a secondary method in tumor recurrence. The most important advantage of intra-arterial therapy is the prevention of systemic chemotherapy complications. Intravitreal chemotherapy is administered in the presence of persistent or recurrent vitreous seeding. The term "extraocular RB" includes orbital invasion and metastatic disease. Current treatment for orbital invasion is neoadjuvant chemotherapy followed by surgical enucleation and adjuvant chemotherapy and radiotherapy after surgery. In metastatic disease, regional lymph node involvement, distant metastases, and/or central nervous system (CNS) involvement may occur. Among them, CNS involvement has the worst prognosis, remaining at almost 100% mortality. In metastatic disease, high-dose salvage chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell rescue therapy are the possible treatment options; radiotherapy could also be added to the protocol according to the side of involvement.

Keywords: Retinoblastoma, chemoreduction, intra-arterial chemotherapy, intravitreal chemotherapy, subconjunctival chemotherapy

Giriş

Retinoblastom (RB), çocukluk çağında en sık görülen malign göz içi tümörüdür.¹ Tüm çocukluk çağı malign tümörlerinin yaklaşık %4'ünü oluşturur.² Her 15.000-20.000 canlı doğumda bir görülmektedir.³ Hastalık sporadik ya da ailesel, bilateral ya da unilateral, kalıtsal ya da kalıtsal olmayan olmak üzere 3 farklı grupta sınıflandırılabilir. Olguların üçte ikisinde unilateral, üçte birinde bilateral tutulum görülür ve %6'sında aile öyküsü mevcuttur.²

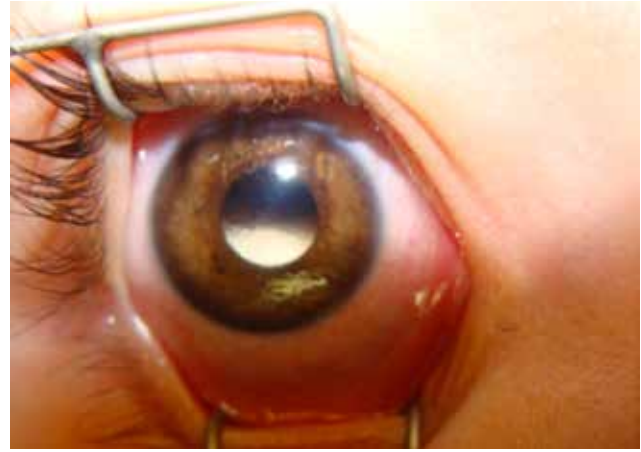
Bugün için RB olarak adlandırılan tümör ilk kez Petrus Pawius tarafından 1597 yılında tarif edilmiştir.⁴ RB tedavisinde enükleasyon cerrahisi ise ilk kez Edinburglu bir oftalmolog olan James Wardrop tarafından 1809 yılında önerilmiştir.⁵ Sonrasında neredeyse 2 yüzyıl boyunca hastalık tedavisinde bu yöntem kullanılmıştır. Başlangıçta 'fungus haematodes' olarak adlandırılan tümör, ilk kez Verhoeff tarafından RB olarak isimlendirilmiştir ve 1926 yılından beri hastalık bu ad ile anılmaktadır.⁵

RB patogenezinin 13. kromozomun uzun kolunda yer alan (13q14) ve aslında bir tümör supresör gen olan RB geni sorumludur.⁶ Knudson ve ark.'nın⁷ tanımladığı iki vuruş hipotezi tümör patogenezinin ışık tutmuştur. Tümör gelişimi için bu genin her iki alelinde de mutasyon gelişimi gereklidir. Kalıtsal olmayan RB olgularında her iki alelde edinsel mutasyon gelişimi söz konusuysa, herediter RB olgularında bir alelde kalıtsal mutasyon bulunduğu için, tek bir edinsel mutasyon gelişimi sonucunda RB ortaya çıkabilir. Bu nedenle herediter RB olgularında ortalama tanı yaşı daha düşüktür.

RB da, ortalama tanı konma yaşı 18 aydır. Unilateral olgularda ortalama tanı yaşı 24 ay iken, bilateral olgularda ise ortalama tanı yaşı 12 aydır.⁸ RB un en tipik başvuru bulgusu, lökokoridir (Resim 1).⁹ Lökokori pupil alanında beyaz refle görülmeye demektir. Sıklıkla görülen diğer bulgular ise şaşılık ve görme kaybıdır. İleri olgularda, iris neovaskülarizasyonu, neovasküler glom, hifema, psödohipopiyon, vitreus hemorajisi

gelişimi görülebilir. Göz dışı yayılımın olduğu olgularda veya orbita selülitisi sonucu propitozis ortaya çıkabilir. Birçok tümörün aksine RB tanısı biyopsi gereksizdir sadece klinik bulgular ile konulabilir.

RB sınıflandırmasında kullanılan ilk sınıflandırma sistemi 1969 yılında oluşturulan Reese-Ellsworth sınıflandırmasıdır. Tümörün sayısı, boyutu ve yerleşim yeri temel alınarak oluşturulmuştur ve esasen eksternal radyoterapi başarısını değerlendirmektedir. Kemoterapi gibi diğer tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla bu sınıflandırma yöntemi önemini kaybetmiştir. Günümüzde kullanılan sınıflandırma sistemi, "Uluslararası RB Sınıflandırma Sistemi (International Classification of RB-ICRB)"dir (Tablo 1).¹⁰ Bu sınıflandırma da esas alınan faktör kemoreduksiyon başarısıdır ve sistemik prognozdan daha çok glob prognozu hakkında bilgi verir. RB da günümüzde kabul görmüş evreleme sistemi ise "Uluslararası RB Evreleme Sistemi"dir (Tablo 2).¹¹ Bu evreleme sistemi, intraoküler ve ekstraoküler tümörlerin bir arada değerlendirilebilmelerini sağlar.



Resim 1. Retinoblastomda lökokori

Tablo 1. Uluslararası Retinoblastom Sınıflandırma Sistemi

Grup	Alt grup	Kısa tanım	Özellik
A		Küçük tümör	≤3 mm retinoblastom
B		Büyük tümör	>3 mm retinoblastom ya da Makula lokalizasyonu (foveolaya ≤3 mm retinoblastom) Jukstapapiller lokalizasyon (diske ≤1,5 mm retinoblastom) Subretinal sıvı ≤3 mm
C	C1 C2 C3	Lokal tohumlanma	Retinoblastomdan; ≤3 mm uzaklıkta subretinal tohumlanma ≤3 mm uzaklıkta vitreus tohumlanması ≤3 mm uzaklıkta subretinal tohumlanma ve vitreus tohumlanması
D	D1 D2 D3	Diffüz tohumlanma	Retinoblastomdan; >3 mm uzaklıkta subretinal tohumlanma >3 mm uzaklıkta vitreus tohumlanması >3 mm uzaklıkta subretinal tohumlanma ve vitreus tohumlanması
E		Yaygın retinoblastom	Retinoblastomun gözün > %50 den fazlasını doldurması ya da Neovasküler glom Hemoraji nedenli opak ortam (ön kamarada, vitreusta ya da subretinal alanda) Optik sinir, koroid, sklera, orbita, ön kamara invazyonu

Retinoblastom Tedavisi

RB tedavisi, multidisipliner yaklaşım gerektirir. Tedavi sürecinde, oftalmolog, pediatrik onkolog, radyasyon onkoloğu ve nöro-girişimsel radyolog bir ekip halinde yer alır. Temel tedavi yöntemleri, enükleasyon, eksternal radyoterapi, kemoterapi, transpupiller termoterapi, plak radyoterapi ve kriyoterapidir. Enükleasyon ve eksternal radyoterapi, yaklaşık 100 yıl boyunca hastalık tedavisinde primer yöntem olarak kullanılmıştır (Resim 2). Günümüzde klinik pratikte sıklıkla kullanılan yaklaşım kemoterapi yöntemleridir. RB tedavisinde temel amaç önce hasta sağ kalımı, sonra göz ve görme fonksiyonunun korunmasıdır. Bu nedenle hala primer enükleasyon yapılan olgular mevcuttur.

Kemoterapi

RB tedavisinde kemoterapi; hem intraoküler hem de ekstraoküler hastalığın tedavisinde kullanılır. Sistemik, subkonjonktival, intraarteriyel ve intravitreal olarak uygulanabilir. Sistemik kemoterapi uygulamasının RB tedavisindeki güncel yerini almasının esas nedenlerden biri de radyasyon ilişkili komplikasyonları ve ikincil kanser gelişimlerini önleyebilmektir.



Resim 2. Enükleasyonda uzun ~15 mm kesilen optik sinir. Retinoblastom optik sinir yoluyla santral sinir sistemine yayıldığı için uzun optik sinir hayat kurtarıcı olabilmektedir

Tablo 2. Uluslararası Retinoblastom Evreleme Sistemi

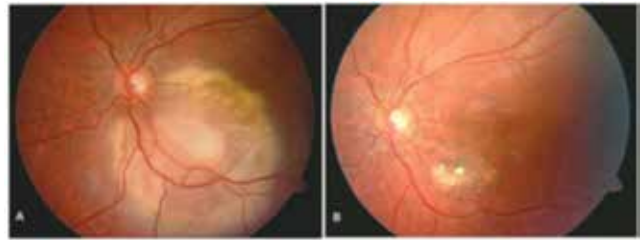
Evre 0: Konservatif olarak tedavi edilebilen intraoküler tümör
Evre I: Enükleasyon ile histolojik olarak tümörün tamamı alınmış
Evre II: Enükleasyon sonrası orbitada mikroskopik tümör kalıntısı
Evre III: Bölgesel yayılım a. Orbital hastalık b. Periauriküler ya da servikal lenf nodu yayılımı
Evre IV: Metastatik hastalık a. Hematojen metastaz (santral sinir sistemi tutulumu olmaksızın) 1. Tek lezyon 2. Çoklu lezyonlar b. Santral sinir sistemi yayılımı (bir başka bölgedeki bölgesel ya da metastatik hastalığın eşlik ettiği ya da etmediği) 1. Prekiazmatik lezyon 2. Santral sinir sistemi kitlesi 3. Leptomeningeal ve serebrospinal sıvı hastalığı

İntraoküler Retinoblastomda Kemoterapi

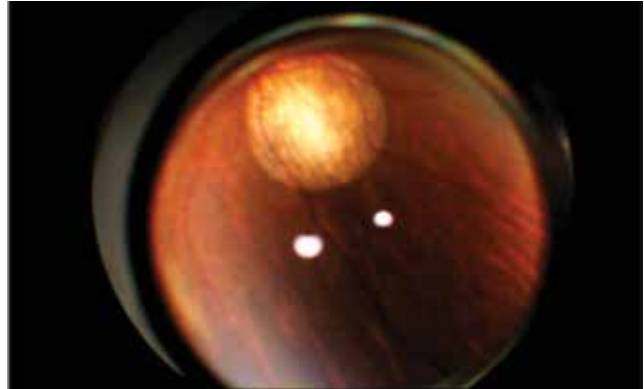
1. Sistemik Kemoterapi

Kemoredüksiyon ya da adjuvan tedavi olarak uygulanabilir. İntraoküler hastalık kontrolünü ve yüksek metastaz riskinin azaltılmasını sağlar. Ayrıca sistemik kemoterapi uygulamasının, pineoblastom ve ikincil kanser gelişimini önlediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{12,13}

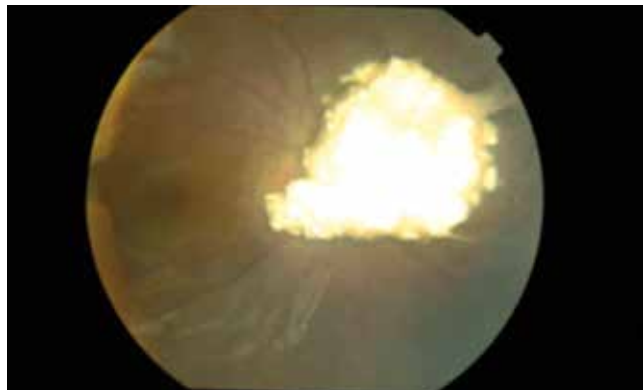
a) Kemoredüksiyon: Göz içi RB'lerin tedavisinde kullanılır. Amacı, tümörün küçültülerek lokal tedavi yöntemlerinin uygulanışının kolaylaştırılmasıdır. Nadiren tek başına yeterli olabilir (%10) (Resim 3); %90 olguda ise lokal tedavi yöntemleri ile kombinasyonu gerekir (Resim 4). Unilateral ve bilateral olgularda kullanılmaktadır.¹⁴ Kemoredüksiyonun esas etkisi



Resim 3. A) Kemoredüksiyon öncesi maküler retinoblastom. B) 6 kür kemoredüksiyon sonrası tam gerileme gösteren tümör odağı



Resim 4. Kemoredüksiyon sonrası parsiyel regresyon ve kriyoterapi sonucunda gelişen tip IV atrofik koryoretinal skar



Resim 5. Kemoredüksiyon sonrası regrese kalsifik retinoblastom odağı (tip I regresyon paterni)

2. kür sonunda oluşur ve tümör taban çapında ortalama %35, tümör kalınlığında ortalama %50 azalma sağlanabilir.¹⁵ Tümör gerilemesinde farklı regresyon paternleri görülebilir (Resim 5).¹⁶

Göz içi penetrasyonlarının iyi olması nedeniyle kullanılan standart kemoterapötik ajanlar; vinkristin, etoposid, karboplatindir (VEC protokolü). Uygulama 28 gün arayla en az 6 kür olarak gerçekleştirilmektedir. Tedavi protokolü Tablo 3'te gösterilmiştir.¹⁷ İki kür kemoterapi uygulamasını takiben, tümör boyutunda ve subretinal sıvıda azalma elde edildikten sonra lokal tedavi yöntemleri uygulanır. En sık kullanılan lokal tedavi yöntemleri kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve plak radyoterapidir. Shields ve ark.¹⁰ 249 RB olgusunu içeren bir çalışmada, grup A, B, C ve D RB olgularında kemoreduksiyonu takiben lokal konsolidasyon terapisi uygulamışlardır. Tedavi başarısı kriteri olarak, eksternal radyoterapi ve enükleasyonun önlenmesi alınmıştır. Bu çalışmaya göre, grup A'da %100, grup B'de %93, grup C'de %90 ve Grup D'de %47 oranında tedavi başarısı elde edilmiştir. Kemoreduksiyon sonrasında karşılaşılabilecek en önemli sorunlar tümör yanıtıslığı ve tümör nüksüdür. Gunduz ve ark.¹⁸ 2004 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada, kemoreduksiyon uygulanan 105 RB olgusunda %9,5 oranında yanıtıslık ve %44,2 oranında nüks gözlemlenmiştir. Aynı merkezin 2013 sonuçlarını bildiren güncel bir çalışmada ise kemoreduksiyon uygulanan 171 olgu gözünde, %17,5 persistan hastalık ve %25,7 tümör nüksü bildirilmiştir. Başlangıçta kemoreduksiyon uygulanan 171 gözün %33,9'una eksternal radyoterapi, %33,3'üne sekonder enükleasyon ve %4,1'ine intraarteriyel kemoterapi uygulamaları yapılmıştır.¹⁹ Aynı çalışmada tedavi başarısızlığı yani enükleasyon için risk faktörlerinin; tümör grubu (grup D ve E), vitreus ve subretinal tohumlanmalarının varlığı, tümör taban çapı ve kalınlığını, uygulanan kemoterapi ve lokal tedavi sayısı olarak belirtilmiştir.

b) Adjuvan sistemik kemoterapi: Enükleasyon cerrahisi sonrası, metastaz gelişimi için ön kamara (Resim 6), optik sinir ve koroid invazyonu gibi histopatolojik yüksek risk faktörlerinin bulunduğu olgularda uygulanır (Tablo 4).²⁰ Kaliki ve ark.²¹ grup D ve E tümörü olan 519 göze primer enükleasyon tedavisi uyguladıkları bir çalışmada grup D tümörlerde %17 oranında, grup E tümörlerde %24 oranında histopatolojik yüksek metastaz

riski saptamış, bu olgulara VEC protokolü uygulamışlardır. Aynı çalışmada histolojik risk faktörü olmayan hastalara kemoterapi uygulanmamıştır ve bu olguların hiçbirinde metastaz gelişimi izlenmemiştir. Honavar ve ark.²² primer enükleasyon sonrası yüksek histopatolojik riski olan 80 gözü içeren çalışmalarında adjuvan tedavi uygulanmayan grupta %24 oranında metastaz gelişimi saptarken, adjuvan tedavi alan grupta sadece %4 oranında metastaz gelişimi bildirilmiştir. Kaliki ve ark.²³ 52 gözü içeren başka bir çalışmada ise, primer enükleasyon sonrası yüksek histopatolojik riski olan olgularda VEC protokolü uygulamışlar ve 66 aylık izlem süresinde hiçbir olguda metastaz gelişimiyle karşılaşmamışlardır.

Sistemik kemoterapiye bağlı ortaya çıkabilecek yan etkiler, kemik iliği süpresyonu, alopesi, ototoksitesite ve nefrotoksitesite. Etoposide bağlı akut myeloid lösemi olguları bildirilmiş olsa da, bu olguların etoposidin yüksek dozlarda uygulandığı olgular oldukları belirtilmiştir.²⁴

2. Subkonjonktival Kemoterapi

Tek başına klinik kullanımı yoktur. İleri evre gözlerde (grup D ve E) göz içindeki kemoterapötik ajanların konsantrasyonunu arttırmak amacıyla sistemik kemoreduksiyon ile birlikte uygulanır. Subkonjonktival karboplatin 10-20 mg dozunda kullanılır (Resim 7). İki kür kemoreduksiyonu takiben birer ay arayla 3 kez uygulanabilir.²⁵ Uygulamadan 30 dakika sonra elde edilen vitreus konsantrasyonunun sistemik verilime göre 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²⁶

En büyük kısıtlılığı, subretinal tümör tohumlarını kontrol altına almakta etkisiz kalmasıdır. Yan etkileri arasında, periorbital ödem ve selülit, orbita yağ dokusunda atrofi, Tenon kapsülü ve göz dışı kaslarda fibrozis ve buna bağlı oküler hareket kısıtlılıkları yer almaktadır.²⁷

3. İntraarteriyel Kemoterapi

RB da "intraarteriyel kemoterapi" terimi ilk kez bundan yaklaşık 60 yıl önce Reese ve ark.²⁸ tarafından doğrudan internal karotis artere yapılan trietilenmelamin (TEM) enjeksiyonu ile duyulmuştur. Selektif oftalmik arter infüzyonu ise ilk



Resim 6. Uluslararası Retinoblastom Sınıflandırma Sistemi'ne göre grup E retinoblastom olgusunda ilk başvuru anında saptanan ön segment tohumları

Tablo 3. Standart VEC protokolü

Günler	Vinkristin 0,05 mg/kg	Etoposid 5 mg/kg	Karboplatin 18,6 mg/kg
0	+	+	+
1		+	

Tablo 4. Metastaz gelişimi için histopatolojik yüksek risk faktörleri

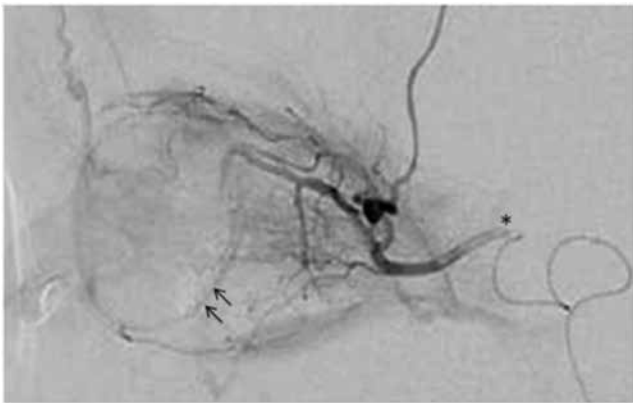
Ön kamaraya tümör invazyonu
≥3 mm koroid invazyonu (masif koroid invazyonu)
Post-laminar optik sinir invazyonu
<3 mm koroid invazyonu ve pre-laminar optik sinir invazyonunun bir arada bulunması

kez Japonya'da Yamane ve ark.²⁹ tarafından tarif edilmiştir. Bu uygulamada bir mikro-balon katater aracılığıyla oftalmik arter orifisinin üzerinde internal karotis arterde geçici bir tıkanıklık oluşturulmuş ve kemoterapötik ajan direkt arter içine verilmiştir. Bu yöntem uzun yıllar batı dünyası tarafından uygulanmamıştır. Daha sonra uygulama, Abramson ve ark.³⁰ tarafından popülerize edilmiş ve modifikasyon olarak oftalmik arterin mikrokaterizasyonu sağlanmıştır. Günümüzde uygulanan yöntem, Abramson ve ark.³⁰ popülerize ettiği bu yöntemdir ve süperselektif oftalmik arter infüzyonu adıyla bilinmektedir.

Süperselektif intraarteriyel infüzyon tedavisi, floroskopi altında mikrokater (400-570 µ) aracılığıyla oftalmik arterin ostium bölgesine, 30 dakika süresince pulsatil infüzyon (1 ml/dk) şeklinde verilir (Resim 8). Oftalmik arterde vazospazm ya da oklüzyon gelişen ya da anatomik varyasyon gösteren olgularda, oftalmik arter aracılığıyla retinal boyanma sağlanamazsa, eksternal karotid arter (EKA) üzerinden orta meningeal arter aracılığıyla retinal boyanma aranır ve intraarteriyel kemoterapi bu bölgeye uygulanır.³¹ İşlemin en önemli avantajı, sistemik kemoterapiye bağlı yan etki ve uzun dönem komplikasyonların azaltılmasıdır. En sık kullanılan kemoterapötik ajan melfalandır.



Resim 7. Subkonjonktival karboplatin uygulaması



Resim 8. İntra-arteriyel kemoterapi uygulaması öncesi, oftalmik arter ostium bölgesine (*) yerleştirilen mikrokater aracılığıyla uygulanan radyo opak madde ile retinal boyanmanın kontrolü (oklar)

Başlangıçta melfalan dozu hastanın yaşı ve kilosuna göre 3 mg, 5 mg ya da 7,5 mg olarak uygulanmıştır. Ancak son yayınlarda standart 5 mg uygulamanın gerektiği, hatta standart 7,5 mg dozun kullanılabilirliği belirtilmektedir.^{32,33} Toplam tedavi dozu; hasta >10 kg ise 15 mg/m²'yi, hasta ≤10 kg ise 0,5 mg/kg'yi geçmemelidir. Topotekan (1 mg) ve karboplatin (30-50 mg) alternatif kemoterapötik ajanlardır. Özellikle yoğun vitreus tohumlanması varlığında topotekan ve melfalan kombinasyonu kullanılabilir. Kombine uygulama sonrası sinerjistik farmokinetik aktivite bildirilmiştir.³⁴

Süperselektif intraarteriyel infüzyon tedavisi, genellikle yaşı 4 aydan büyük olduğu sporadik ve unilateral RB olgularında primer tedavi yöntemi olarak uygulanırken, sistemik kemoterapi ya da plak radyoterapiye rağmen nüks RB gelişimi ve nüks subretinal veya vitreus tohumlanması varlığında sekonder yöntem olarak da kullanılabilir.¹⁴ Bilateral RB olgularında da primer tedavi olarak uygulanabilirliği belirtilmektedir. Tek uygulamadan sonra; tümör taban çapında ortalama %33, tümör kalınlığında ise %46 gerileme ve eşlik eden seröz retina dekolmanında %76 oranında rezolüsyon bildirilmiştir.³⁵ Standart uygulama, ayda bir olmak üzere toplam 3 uygulamayı içerir. İşlem genel anestezi altında gerçekleştirilmektedir.

Gobin ve ark.³⁶ 78 olgunun 95 gözünü içeren bir çalışmada, primer veya sekonder tedavi yöntemi olarak intraarteriyel melfalan, topotekan, karboplatin veya metotreksat uygulamışlardır. Çalışma sonucunda primer uygulama sonrası %81,7 ve sekonder uygulama sonrası %58,4 oranında göz korunması bildirilmiştir. Yan etki olarak %11,4 oranında nötropeni gelişimi izlenmiştir. Shields ve ark.³⁷ ise 67 olgunun 70 gözünü içeren bir çalışmalarında, primer uygulama ile %72 oranında göz korunması bildirmişlerdir. Bu oran; grup B ve C tümörlerde, %100 iken, grup D tümörlerde %94 ve grup E tümörlerde %36'dır. Sekonder uygulamada ise %62 göz korunması bildirilmiştir. Tümör regresyonuna bakıldığında, solid tümörlerde %94, subretinal tohumlanmada %95 ve vitreus tohumlanmasında %87 oranında regresyon bildirilmiştir.

İntraarteriyel kemoterapi uygulamasının bir diğer avantajı da genetik RB olgularında yeni tümör odağı gelişimini engelleyebilmesidir. Abramson ve ark.³⁸ genetik RB olgularında intraarteriyel melfalan sonrası primer tedavi grubunda %2,4 oranında, sekonder tedavi grubunda ise %8,0 oranında yeni tümör odağı gelişimi bildirmişlerdir.

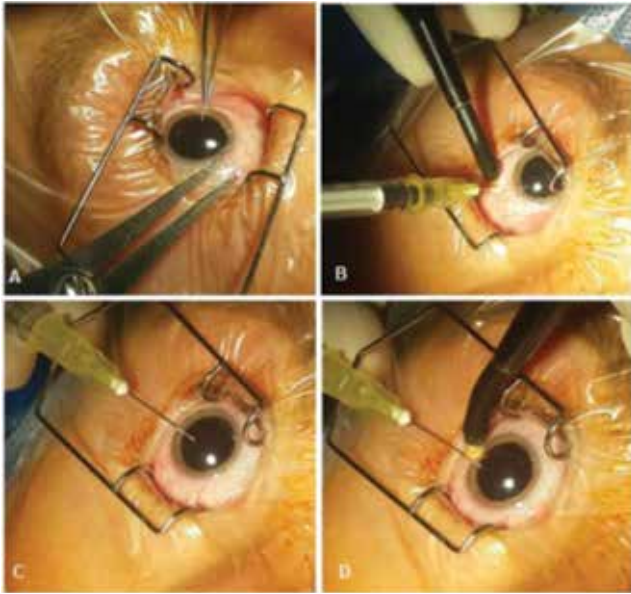
Tedavinin yan etkisi olarak genel ve oküler komplikasyonlarla karşılaşılabilir. İşlemin genel anestezi altında gerçekleştirilmesi nedeniyle gelişebilecek komplikasyonların başında bronkospazm gibi anesteziye bağlı komplikasyonlar gelir.³⁶ Ayrıca teorik olarak kasık hematomu, femoral arter oklüzyonu, ekstremité iskemisi gelişimi, inme, nöbet, nörolojik kayıp gibi komplikasyonların görülebileceği belirtilse de işlem esnasında uygun dozda kontrollü heparinizasyon sağlanır ve uygun teknik kullanılırsa bu komplikasyonlara rastlanmamaktadır.³⁷ Hematolojik yan etki olarak da sıklıkla nötropeni görülür.³⁶ Uygulama oftalmik arter aracılığıyla yapıldığından supraorbital arter, posterior ve anterior silier arterler gibi diğer oküler ve orbital arterlere de kemoterapötik ajan geçişi olduğundan alın bölgesinde

hiperemi, kapak ödemi, pitozis ve kemozis gibi geçici yan etkiler görülebilir. Ayrıca uygulama sonrası, vitreus hemorajisi, retinal arter tıkanıklıkları, oftalmik arter spazmi ve obstrüksiyonu, parsiyel koroid iskemisi ve optik nöropati gelişimi bildirilmiştir. İntraarteriyel kemoterapi uygulaması sonrası karşılaşılan diğer bir şaşırtıcı komplikasyon ise göz içi yabancı materyal varlığıdır. Eagle ve ark.³⁹ intraarteriyel kemoterapi uygulaması sonrası çeşitli nedenlerle enükleasyona giden 8 gözde tedavinin histolojik komplikasyonlarını araştırmışlar ve 5 gözde damarların içinde çift kırınım indisine sahip yabancı materyal tespit etmişlerdir. Bu materyalin ameliyat masasından kateter ucuna bulaşan pamuk lifleri olabileceği düşünülmektedir. Aynı çalışmada bildirilen bir başka komplikasyon ise 5 gözde izlenen tromboze retina ve koroid damarı varlığıdır. Bu durum ilaç toksisitesine bağlanmıştır.

4. İntravitreal Kemoterapi

Vitreus avasküler bir doku olduğundan, sistemik ya da intraarteriyel uygulanan kemoterapinin vitreusa geçişi sınırlı kalmaktadır, bu durum özellikle vitreus tohumlanması varlığında önemli bir sorun teşkil etmektedir. İntravitreal kemoterapinin en önemli endikasyonları persiste ya da nüks vitreus tohumlanması varlığıdır.¹⁴ Kemoterapötik ajan olarak melfalan 20-30 µg/0,1 ml dozunda kullanılır. Melfalanın >50 µg kullanımında hipotoni ve fitizis bulbi gibi ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir.⁴⁰ Başlangıç çalışmalarında uygulama ayda bir olarak gerçekleştirilmiş olsa da güncel yaklaşım haftada bir ya da iki haftada bir uygulanmak üzere en az 6 intravitreal enjeksiyondur.

Uygulama, pars plana bölgesine, vitreus tohumlanmasına 1-2 saat kadranı mesafeden 30-G enjektör yardımıyla gerçekleştirilir.



Resim 9. İntravitreal melfalan enjeksiyonu. (A) Ölçek ile pars plana bölgesinin işaretlemesi, (hastanın yaşına uyumlu olarak limbusun 3 mm gerisi), (B) intravitreal enjeksiyon sonrası 30-G enjektör çekilirken 3 kez dondur-boşalt kriyoterapi uygulaması, (C) göz içi basınç artışı nedeniyle uygulanan parasentez işlemi, (D) parasentez enjektörü çekilirken limbusa 3 kez dondur-boşalt kriyoterapi uygulaması

Olası tümör yayılımını engellemek için, ilk uygulama enjektör henüz göz içindeyken olmak üzere, enjeksiyon bölgesine 3 kez kriyoterapi uygulaması yapılır (Resim 9). Sonrasında göz sağa-sola ve yukarıya-aşağıya deviye edilerek melfalanın vitreus içinde dağılması sağlanır.

İki kadran ve üzerinde vitreus tohumlanması olan 11 olgu gözüne intravitreal melfalan uygulamasının yapıldığı bir çalışmada ortalama 5 enjeksiyon gerçekleştirilmiş ve tüm olgularda vitreus tohumlarında tam regresyon olduğu izlenmiştir. İki olguda ekstra-aksiyel katarakt gelişimi ve iki olguda giriş yerinde retina pigment değişikliği dışında komplikasyonla karşılaşmamıştır.⁴¹ Grup D ve E RB olgularını içeren bir başka çalışmada ise nüks retina tohumlanması nedeniyle 9 olgu gözüne melfalan 40 µg/0,04 mL ve topotekan 8-20 µg/0,04 mL uygulaması gerçekleştirilmiş ve ikili tedavi ile ortalama 1,9 enjeksiyon sonrasında tümör kontrolü sağlanmıştır.⁴² Ancak olguların %33'ü ilerleyen dönemde persiste ön kamara tümörü ve tümör nüksü nedeniyle enükleasyona gitmiştir.

Intravitreal kemoterapi uygulamasıyla ilgili en önemli endişe, göz dışına tümör dağılımı ve metastaz riskidir. Karcioğlu ve ark.⁴³ 1985 yılında 3'ü RB olan 4 intraoküler tümör olgusunda enükleasyon sonrası ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulamışlar ve 11 iğne giriş yolunun %55'inde tümör hücreleriyle karşılaştığını bildirmişlerdir. Bu sonuç, uzun yıllar intraoküler tümör varlığında intravitreal uygulamalardan kaçınılmasına neden olmuştur. Ancak 2014 yılında, Smith ve ark.⁴⁴ 1946-2013 yılları arasında 315 RB'li göze uygulanan 1304 intravitreal enjeksiyona bağlı gelişen komplikasyonları değerlendirdikleri geniş meta-analizlerinde sadece 1 olguda ekstraoküler tümör yayılımı bildirmişlerdir. Bu durumda ekstraoküler tümör yayılım riski %0,07'dir. Bir başka çalışmada, öncesinde intravitreal melfalan uygulaması yapılan 7 gözde çeşitli nedenlerle enükleasyon cerrahisi gerçekleştirilmiş ve yapılan histopatolojik incelemede hiçbir gözde iğne giriş yolunda tümör yayılımı saptanmamıştır.⁴⁵

Ekstraoküler Retinoblastomda Kemoterapi

Gelişmiş ülkelerde, hastalığın erken tanısı ve tedavisiyle göz içi RB olgularında yaşam beklentisi %95'in üzerindedir, fakat



Figure 10. T1 ağırlıklı orbital manyetik rezonans görüntülemesinde retinoblastoma bağlı buftalmik bulbus oculi ve orbita invazyonu

dünya geneline bakıldığında bu oran hala %50 seviyesindedir.² RB nedenli ölümlerin esas nedeni göz dışı yayılımıdır.⁴⁶ Göz dışı yayılımı, orbita invazyonunu (Resim 10), bölgesel lenf nodu yayılımını, uzak metastazı ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumunu kapsar.

Epidemiyolojik çalışmalar, özellikle gelişmekte olan ülkelerde %50'lere ulaşan orbital RB sıklığı bildirmektedir.⁴⁷ Orbita invazyonu varlığında metastatik hastalık gelişim riski göz içi olgulara göre 10-27 kat artar.⁴⁸ Orbital RB tedavisinde, tümörün kemoterapiye duyarlı doğası gereği primer ekzenterasyon cerrahisinin yeri kalmamıştır. Güncel tedavi yaklaşımı, neoadjuvan kemoterapi uygulanarak tümör kitlesinin küçülmesinin sağlanması ve böylece ekzenterasyon cerrahisinin önlenmesi, takiben enükleasyon cerrahisi uygulanması ve sonrasında adjuvan kemoterapi ve orbitaya eksternal radyoterapi uygulamalarının yapılmasıdır.⁴⁸ Burada asıl dikkat edilmesi gereken nokta, tedavi öncesinde uzak metastaz varlığı ve SSS tutulumunun tam bir tanısal yaklaşım ile dışlanmasıdır. Neoadjuvan terapi 3-6 kür süresince orbita kitlesinde küçülme elde edilinceye kadar uygulanır. Orbitadaki tümör kitlesinde yeterli küçülme elde edildikten sonra enükleasyon cerrahisi uygulanmaktadır. Enükleasyon cerrahisinden iki hafta sonra ise adjuvan kemoterapi başlanır ve ortalama 9 kür devam edilir. Ayrıca 40 Gy dozunda orbita radyoterapisi enükleasyonu takip eden 2 ay içerisinde uygulanır. Orbita tutulumu varlığında, SSS tutulumu ve uzak metastaz varlığı dışlandıktan sonra yüksek doz VEC protokolü uygulanabilir (Tablo 5).⁴⁹ Radhakrishnan ve ark.⁴⁹ yirmi sekiz orbital RB olgusunda belirtilen şemayı uyguladıkları bir çalışma 14,75 aylık takip süresinde %40,4 oranında hayatta kalım bildirmişler, ayrıca neoadjuvan terapinin ekzenterasyon cerrahisini önediğini de belirtmişlerdir.

RB olgularında metastaz gelişimi genellikle tanı konulmasını takip eden ilk bir yıl içerisinde olur. SSS tutulumu olmaksızın sadece uzak metastazı bulunan olgular grup 4a olgulardır. Bu olgularda, uzak metastaz genellikle kemik ve kemik iliğine gerçekleşir.⁵⁰ Metastatik RB tedavisinde yüksek doz kemoterapi uygulamasının faydasının görülmüş olmasına karşın şu an için oluşturulmuş standart bir kemoterapi protokolü bulunmamaktadır. Günümüzde umut vadeden bir yaklaşım "indüksiyon kemoterapisini" (vinkristin, siklofosomid, cisplatin, etoposid) takiben otolog hematopoetik kök hücre toplanması ve yüksek doz kemoterapi (karboplatin, thiotepa, etoposide, topotekan) uygulamasının yapılmasıdır. Ek olarak tutulum bölgesine göre radyoterapi uygulaması gerçekleştirilebilir. Dunkel ve ark.⁵¹ uzak metastazı olan 15 olguda belirtilen tedavi uygulamasını gerçekleştirmişler ve 5 yıllık takip süresince %67 sağ kalım bildirmişlerdir. Benzer bir başka çalışmada ise metastatik hastalığı olan 11 olguda yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoetik kök hücre kurtarma terapisi uygulanmış ve

39 ay süresinde 7 olguda hastaliksız sağ kalım bildirilmiştir.⁵² SSS tutulumu olan 4 olgu ise, ortalama 7 ay sonra nüks nedeniyle kaybedilmiştir.

SSS tutulumu en sık görülen, en sık relaps yapan ve en kötü prognozlu metastaz olup, neredeyse %100 mortalite göstermektedir.^{46,50} SSS yayılımı genellikle optik sinir aracılığıyla gerçekleşse de hematojen yolla yayılım da ortaya çıkabilir. SSS tutulumu olan olgular grup 4b olgularıdır. Yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoetik kök hücre kurtarma terapisi, SSS tutulumu için de umut olmuştur. Bu tedavi, intratekal kemoterapi ve kraniyospinal radyoterapi ile kombine edilebilir. Tedavi protokolünde thiotepanın yer alması, SSS geçişinin oldukça yüksek olması nedeniyle SSS nükslerinin önlenmesinde önemli bir yaklaşım olabilir. Dunkel ve ark.⁵³ SSS tutulumu olan 8 olguda, indüksiyon terapisini takiben otolog hematopoetik kök hücre toplamış ve sonrasında yüksek doz kemoterapi uygulamışlardır. Ayrıca 2 olguda kraniyospinal radyoterapi ve 1 olguda intratekal anti-GD2 monoklonal antikor uygulaması yapılmıştır. Bu tedaviler ile iki olguda uzun dönem sağ kalım (40 ay, 101 ay) bildirilmiştir.

RB kemoterapisiyle ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalardan biri Dunkel ve ark.⁵³ tarafından yürütülen ekstraoküler RB olgularında kombinasyon kemoterapisi, otolog kök hücre transplantasyonu ve/veya radyoterapi uygulamalarını standardize hale getirmeyi amaçlayan ARET0321 çalışmasıdır. Şubat 2008'de hasta alımına başlayan çalışmanın, Şubat 2017'de tamamlanması planlanmaktadır. SSS tümörleri veya leptomeningeal kanserlerde, iyot 131 monoklonal antikor 3F8 uygulamasını içeren başka klinik çalışma ise (NCT00445965) SSS tutulumu olan RB olgularını da içermektedir. Yakın gelecekte RB kemoterapisinde birçok farklı molekül karşımıza çıkabilir.

Sonuç

Son yıllarda RB'nin yönetiminde bir çok yeni kemoterapi seçeneği ve bu yöntemlerle yüksek başarı oranları bildirilmektedir. Ancak, güncel tedavi yaklaşımlarına rağmen RB, çocukluk çağında, özellikle göz dışı yayılımın olduğu olgularda, yaşamı tehdit etmeye devam etmektedir. Uygulanacak tedavinin seçiminde, hastanın yaşı, tümörün tarafı, boyutu, yayılımı ve görme beklentisi gibi birçok kritik faktör bir arada değerlendirilmelidir. Tedavi başarısını etkileyen en önemli faktör hastalık evresi olduğundan, RB tedavisinde erken tanı kritik önemini korumaktadır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Özge Yanık, Kaan Gündüz, Kıvılcım Yavuz, Nurdan Taçyıldız, Emel Ünal, **Dizayn:** Özge Yanık, Kaan Gündüz, **Veri Toplama veya İşleme:** Özge Yanık, Kaan Gündüz, **Analiz veya Yorumlama:** Özge Yanık, Kaan Gündüz, **Literatür Arama:** Özge Yanık, Kaan Gündüz, **Yazanlar:** Özge Yanık, Kaan Gündüz, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir, **Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Tablo 5. Yüksek doz VEC protokolü			
Günler	Vinkristin 0,05 mg/kg	Etoposid 5 mg/kg	Karboplatin 25 mg/kg
0	+	+	+
1		+	

Kaynaklar

- Castillo BV Jr, Kaufman L. Pediatric tumors of the eye and orbit. *Pediatr Clin North Am.* 2003;50:149-172.
- Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. *Cancer Control.* 2004;11:317-327.
- Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1975;80:263-265.
- Dunphy EB. The Story of Retinoblastoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1964;68:249-264.
- Albert DM. Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1987;94:654-662.
- Wiman KG. The retinoblastoma gene: role in cell cycle control and cell differentiation. *FASEB J.* 1993;7:841-845.
- Knudson AG Jr, Meadows AT, Nichols WW, Hill R. Chromosomal deletion and retinoblastoma. *N Engl J Med.* 1976;295:1120-1123.
- Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:1320-1323.
- Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW 3rd. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr.* 1998;132:505-508.
- Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology.* 2006;113:2276-2280.
- Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, Grabowski E, Leal-Leal C, Rodríguez-Galindo C, Schwartzman E, Popovic MB, Kremens B, Meadows AT, Zucker JM. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:801-805.
- Ramasubramanian A, Kytasty C, Meadows AT, Shields JA, Leahey A, Shields CL. Incidence of pineal gland cyst and pineoblastoma in children with retinoblastoma during the chemoreduction era. *Am J Ophthalmol.* 2013;156:825-829.
- Turaka K, Shields CL, Meadows AT, Leahey A. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:121-125.
- Shields CL, Lally SE, Leahey AM, Jabbour PM, Caywood EH, Schwendeman R, Shields JA. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25:374-385.
- Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1330-1338.
- Shields CL, Palamar M, Sharma P, Ramasubramanian A, Leahey A, Meadows AT, Shields JA. Retinoblastoma regression patterns following chemoreduction and adjuvant therapy in 557 tumors. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:282-290.
- Shields CL, Fulco EM, Arias JD, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, Kaliki S, Bianciotto CG, Shields JA. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond).* 2013;27:253-264.
- Gunduz K, Gunalp I, Yalcindag N, Unal E, Tacyildiz N, Erden E, Geyik PO. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology.* 2004;111:1917-1924.
- Gunduz K, Kose K, Kurt RA, Suren E, Tacyildiz N, Dincaslan H, Ünal E, Erden E, Heper AO. Retinoblastoma in Turkey: results from a tertiary care center in Ankara. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2013;50:296-303.
- Eagle RC Jr. High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma: a retrospective histopathologic study. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1203-1209.
- Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, Al-Dahmash S, McLaughlin JP, Shields JA, Eagle RC Jr. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: analysis of 519 enucleated eyes. *Ophthalmology.* 2013;120:997-1003.
- Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Meadows AT, Demirci H, Cater J, Shields JA. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:923-931.
- Kaliki S, Shields CL, Shah SU, Eagle RC Jr, Shields JA, Leahey A. Postenucleation adjuvant chemotherapy with vincristine, etoposide, and carboplatin for the treatment of high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1422-1427.
- Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, Kingston J, Chantada G, Dunkel IJ, Antoneli CB, Greenwald M, Haik BG, Leal CA, Medina-Sanson A, Scheffler AC, Veerakul G, Wieland R, Bornfeld N, Wilson MW, Yu CB. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology.* 2007;114:1378-1383.
- Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1999;106:1947-1950.
- Mendelsohn ME, Abramson DH, Madden T, Tong W, Tran HT, Dunkel IJ. Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1209-1212.
- Mulvihill A, Budning A, Jay V, Vandenhoven C, Heon E, Gallie BL, Chan HS. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1120-1124.
- 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.
- 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, 1404 e1391.
- Klufas MA, Gobin YP, Marr B, Brodie SE, Dunkel IJ, Abramson DH. Intra-arterial chemotherapy as a treatment for intraocular retinoblastoma: alternatives to direct ophthalmic artery catheterization. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:1608-1614.
- Abramson DH. Chemosurgery for retinoblastoma: what we know after 5 years. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1492-1494.
- Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Bianciotto CG, Liu D, Jabbour P, Griffin GC, Shields JA. Minimal exposure (one or two cycles) of intra-arterial chemotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2012;119:188-192.
- Taich P, Ceciliano A, Buitrago E, Sampor C, Fandino A, Villasante F, Lucena E, Romero L, Chantada GL, Schaiquevich P. Clinical pharmacokinetics of intra-arterial melphalan and topotecan combination in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2014;121:889-897.
- Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Bianciotto CG, Jabbour P, Shields JA. Effect of intraarterial chemotherapy on retinoblastoma-induced retinal detachment. *Retina.* 2012;32:799-804.
- 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.
- Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, Pieretti G, Arepalli SA, Caywood EH, Jabbour P, Shields JA. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2014;121:1453-1460.
- Abramson DH, Francis JH, Dunkel IJ, Marr BP, Brodie SE, Gobin YP. Ophthalmic artery chemosurgery for retinoblastoma prevents new intraocular tumors. *Ophthalmology.* 2013;120:560-565.
- Eagle RC Jr, Shields CL, Bianciotto C, Jabbour P, Shields JA. Histopathologic observations after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2011;129:1416-1421.
- Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2012;130:1268-1271.
- Shields CL, Manjandavida FP, Arepalli S, Kaliki S, Lally SE, Shields JA. Intravitreal melphalan for persistent or recurrent retinoblastoma vitreous seeds: preliminary results. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:319-325.
- Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H, Khodabandeh A, Roohipour R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132:936-941.

43. Karcioğlu ZA, Gordon RA, Karcioğlu GL. Tumor seeding in ocular fine needle aspiration biopsy. *Ophthalmology*. 1985;92:1763-1767.
44. Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:292-297.
45. Ghassemi F, Amoli FA. Pathological findings in enucleated eyes after intravitreal melphalan injection. *Int Ophthalmol*. 2014;34:533-540.
46. Leal-Leal CA, Rivera-Luna R, Flores-Rojas M, Juárez-Echenique JC, Ordaz JC, Amador-Zarco J. Survival in extra-orbital metastatic retinoblastoma: treatment results. *Clin Transl Oncol*. 2006;8:39-44.
47. Chantada GL, Qaddoumi I, Canturk S, Khetan V, Ma Z, Kimani K, Yeniad B, Sultan I, Sitorus RS, Tacyildiz N, Abramson DH. Strategies to manage retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:341-348.
48. Honavar SG, Singh AD. Management of advanced retinoblastoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18:65-73.
49. Radhakrishnan V, Kashyap S, Pushker N, Sharma S, Pathy S, Mohanti BK, Vishnubhatla S, Ghose S, Bakhshi S. Outcome, pathologic findings, and compliance in orbital retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System stage III) treated with neoadjuvant chemotherapy: a prospective study. *Ophthalmology*. 2012;119:1470-1477.
50. Gunduz K, Muftuoğlu O, Gunalp I, Unal E, Tacyildiz N. Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology*. 2006;113:1558-1566.
51. Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, Gershon T, Gilheaney S, Lyden DC, Wolden SL, Orjuela M, Gardner SL, Abramson DH. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:55-59.
52. Palma J, Sasso DF, Dufort G, Koop K, Sampor C, Diez B, Richard L, Castillo L, Chantada GL. Successful treatment of metastatic retinoblastoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in South America. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47:522-527.
53. Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, Chantada GL, Goldman S, Chintagumpala M, Khakoo Y, Abramson DH. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:149-152.