



T.C.

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

ANABİLİM DALI BAŞKANI: PROF. DR. OSMAN KIZILKILIÇ

**RETİNOBLASTOM OLGULARINDA SÜPERSELEKTİF
İNTRAARTERYAL KEMOTERAPİ TEDAVİSİNE
NÖRORADYOLOJİK YAKLAŞIM**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SERKAN AKBAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. OSMAN KIZILKILIÇ**

İSTANBUL-2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim sürecinde eğitim ve öğrenimime katkıları bulunan tüm hocalarıma ve meslektaşlarıma gönülden bir teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde değerli vaktini ayırıp deneyimlerini ve bilgisini benimle paylaşan, eğitimim için gereken çaba ve hoşgörüyü fazlasıyla gösteren ve her zaman desteğini hissettiğim değerli tez danışmanı hocam Prof.Dr.Osman Kızılkılıç'a ayrıca teşekkür ederim.

Eğitim dönemimde yardımlarından her zaman faydalandığım Anabilim Dalımızda görevli teknisyen, sekreter, hemşire ve diğer tüm personelimize teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca ilgi ve desteklerini benden esirgemeyerek bu günlere gelmemi sağlayan aileme ve tüm sevdiğlerime teşekkür ederim.

Dr. Serkan Akbaş

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ	v
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3. GENETİK	4
2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	7
2.4.1. Tanı.....	7
2.4.1.1. Anamnez	7
2.4.1.2. Görme Muayenesi.....	7
2.4.1.3. Biyomikroskopik Muayene.....	8
2.4.1.4. Göz İçi Basıncı Ölçümü.....	8
2.4.1.5. İndirekt Oftalmoskopi.....	8
2.5. RETİNOBLASTOM BÜYÜME PATERNLERİ	8
2.6. AYIRICI TANI	9
2.7. HİSTOPATOLOJİ	9
2.8. EVRELEME	10
2.9. GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ.....	12
2.9.1. Retcam.....	12
2.9.2. Fluorescein Anjiyografi.....	12
2.9.3. Ultrasonografi.....	13
2.9.5. Bilgisayarlı Tomografi	13

2.9.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme	14
2.10. RETİNOBLASTOMDA REGRESYON TİPLERİ	15
2.11. RETİNOBLASTOMDA TEDAVİ	16
2.11.1. Kemoterapi	17
2.11.1.1. Kemoredüksiyon/ Sistemik Kemoterapi.....	17
2.11.1.2. Subkonjonktival Kemoterapi	18
2.11.1.3. İntravitreal Kemoterapi.....	18
2.11.1.4. İntraarteriyel Kemoterapi.....	18
2.11.1.4.1. İntraarteriyel Kemoterapi Uygulama Yöntemleri	19
2.11.2. Lokal Tedaviler	20
2.11.2.1. Kriyoterapi	20
2.11.2.2. Transpupiller Termoterapi (TTT)	21
2.11.2.3. Laser fotokoagulasyon	21
2.11.3. Radyoterapi.....	21
2.11.3.1. Radyoaktif Plak Tedavisi (Brakiterapi)	21
2.11.3.2. Eksternal Beam Radyoterapi (EBRT).....	22
2.11.4. Enükleasyon	22
2.11.5. Egzanterasyon.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1. Çalışma Protokolü.....	23
3.2. Süperselektif İntraarteriyel Kemoterapi Uygulama Prosedürü	24
3.3. Hasta Değerlendirmesi ve Takibi	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR	47

TABLolar LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Reese Ellsworth Sınıflaması.....	11
Tablo 2: International Classification of Retinoblastoma (ICRB).....	11
Tablo 3: Hastaların yaşa göre dağılımı	29
Tablo 4: Kullanılan Kemoterapötik Ajanlar	29
Tablo 5: Yaş Gruplarına Göre Kullanılan Kemoterapötik Ajanlar ve Dozları.....	30
Tablo 6: Normalite testleri.....	30
Tablo 7: Süperselektif intraarteriyel kemoterapi seanslarına ait parametrelerin median, minimum- maksimum değerleri.....	31
Tablo 8: Primer İntraarteriyel Kemoterapi alan Hastalarda Komplikasyonlar	34
Tablo 9: Sekonder İntraarteriyel Kemoterapi alan Hastalarda Komplikasyonlar.....	37
Tablo 10: Glob kurtarma oranları	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

- Şekil 1: Retinoblastom tanılı hastanın aksiyel (A), koronal (B) ve sagittal (C) kontrastsız BT kesitleri. Sol gözde kalsifikasyon içeren hiperdens kitle izlenmektedir..... 14
- Şekil 2: Retinoblastom tanısıyla takip edilen 10 aylık hastanın T1 ağırlıklı (A), T2 ağırlıklı (B) ve T1 ağırlıklı kontrastlı MRG kesitleri (C, D). Sol göz posterolateral duvardaki kitlenin kontrastlı serilerde kontrast tuttuğu görülmektedir. 15
- Şekil 3: İpsilateral ICA üzerinden yapılan klasik süperselektif oftalmik arter kateterizasyonuna ait lateral ve anteroposterior dijital substraksiyon anjiografi görüntüsü 25
- Şekil 4: Retrograd yaklaşımla ipsilateral PCoA üzerinden oftalmik arterin kateterizasyonuna ait lateral ve anteroposterior dijital substraksiyon anjiografi görüntüleri. Kateterin oftalmik arter giriminde yaptığı açılanma lateral görüntüde ölçülmüştür. 26
- Şekil 5: Kontralateral ICA üzerinden ipsilateral oftalmik arterin kateterize edildiği intraarteriyel kemoterapi tedavisine ait dijital substraksiyon anjiografi görüntüsü..... 27
- Şekil 6: ICA ile oftalmik arter arasındaki açının ölçülmesi..... 28
- Şekil 7: Retinoblastom nedeniyle intraarteriyel kemoterapi uygulanacak hastada oftalmik artere kontrast geçişini engelleyen meningooftalmik kollateral tespit edildi. Bu nedenle öncelikle bu kollateral koil ile kapatıldı. 32

GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa No:

Grafik 1: Primer olarak İAK alan grupta Glob Korunma Kaplan Meier Analizi 36



KISALTMALAR

anti-VEGF	: Anti vasküler endotelyal growth faktör
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCA	: Kommon Carotis Arter
E	: Erkek
EBRT	: Eksternal Beam Radyoterapi
İAK	: İntra-arteriyel kemoterapi
ICRB	: International Classification of Retinoblastoma (Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması)
İV	: İntravitreal
K	: Kız
M	: Melphalan
mg	: Miligram
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OA	: Oftalmik Arter
OD	: Sağ Göz
OS	: Sol Göz
PComA	: Posterior Communican Arter
RB	: Retinoblastom
RD	: Retina Dekolmanı
SRT	: Subretinal Tohumlar
TTT	: Transpupiller Termoterapi
VİH	: Vitreus içi hemoraji
VT	: Vitreus Tohumları
TM	: Tümör
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı, retinoblastom tanısıyla primer ve skonder olarak intraarteriyel kemoterapi uygulanan hastaların, klinik sonuçlarıyla beraber retinoblastomun intraarteriyel kemoterapi ile tedavi tekniğini, oftalmik artere ulaşırken uygulanan yöntemleri, oftalmik arter kateterizasyon sürelerini, oftalmik arterlerin çaplarını, tedavi süresince gelişen komplikasyonların incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için Eylül 2011 ve Eylül 2018 tarihleri arasında tek taraflı veya çift taraflı retinoblastom tanısı olan ve bu sebeple süperselektif intraarteriyel kemoterapi uygulanan hastaların dosyaları ve intraarteriyel kemoterapi tedavisi için oftalmik arter kateterizasyonu sırasında alınan floroskopik görüntüleri PACS sistemi üzerinden retrospektif olarak taranarak veriler elde edildi. Primer grupta 22 hastanın 22 gözüne, sekonder grupta ise 14 hastanın 15 gözüne uygulanan süperselektif intraarteriyel kemoterapi sonuçları değerlendirildi. Ayrıca tüm hastalara yapılan tüm intrarteriyel kemoterapi tedavisindeki oftalmik arter kateterizasyonu için uygulanan yöntemler, oftalmik arter kateterizasyon süreleri, oftalmik arter çapları, oftalmik arter çapının ICA oftalmik segmentine oranları, hastalarda oklüzyon gelişip gelişmemesi incelendi. Oftalmik arter kateterizasyon süresini ve floroskopi süresini etkileyen faktörler araştırıldı.

Bulgular: Primer olarak intraarteriyel kemoterapi tedavisi uygulanan hastalarda glob koruma oranları Grup B hastalarda %100, grup C hastalarda %100, grup D hastalarda %70, grup E hastalarda %25 olarak hesaplanmıştır, sekonder olarak kemoterapi uygulanan hastalarda glob koruma oranı %86.6 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda oftalmik arterin kateterizasyonu için klasik ipsilateral ICA üzerinden ve retrograd yaklaşım olmak üzere başlıca 2 yöntem kullanıldı. Retrograd yöntem kullanılarak yapılan kateterizasyon işlemlerinin süreleri, klasik yol kullanılarak yapılan kateterizasyon işlemlerinin sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p<0.05$) Kateterizasyon süresi ile oftalmik arter çapı, oftalmik arter çapının ICA'nın oftalmik segmentinin çapı oranı arasında korelasyon saptanmadı. Kateterizasyon süresi ile oftalmik arter çapı, oftalmik arter çapının ICA'nın oftalmik segmentinin çapı oranı arasında korelasyon saptanmadı. Kateterizasyon süresi ile

oftalmik artere ulaşmak için kateterin yapmış olduğu açı arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r=-0.309$, $p=0.005$)

Sonuç: Sonuç olarak retinoblastom olgularında süperselektif intraarteriyel kemoterapi tedavisi globun korunması için oldukça etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. İntraarteriyel kemoterapi ile sistemik kemoterapinin ve EBRT'nin sebep olduğu yan etkilerden kaçınmak mümkün olmuştur. Oftalmik arterin kateterizasyonu için PCoA üzerinden retrograd yaklaşım güvenli ve efektif bir yöntemdir. Kateterizasyon için harcanan sürenin daha kısa olması, dolayısıyla daha az floroskopi zamanı ve hastanın daha az radyasyona maruz kalması tekniğin en önemli avantajlarıdır.



ABSTRACT

Aim: The purpose of our study is to evaluate the treatment outcomes of patients with retinoblastoma after intraarterial chemotherapy and investigate the efficacy of superselective intraarterial chemotherapy technique

Materials and Methods: Retinoblastoma patients who had undergone intra-arterial chemotherapy at Cerrahpaşa Faculty of Medicine between September 2011 and September 2018 were included. Patients charts and digital subtraction angiography images were retrospectively evaluated. The patients were divided into two groups: Group 1, patients with no previous treatment for retinoblastoma (22 patients -22 eyes); Group 2, patients with a prior treatment for retinoblastoma (14 patient-15 eyes). Clinical outcomes, globe salvage rates and complications of these two groups were evaluated. We also compared the different routes for superselective ophtalmic artery catheterisation. Mainly, two different techniques were used to reach ophtalmic artery: classical route using ipsilateral internal carotid artery and retrograde approach through ipsilateral posterior communicating artery. We measured parameters including ophtalmic artery diameters and ophtalmic artery catheterisation time.

Results: In the primary group, globe salvage was ensued in 16 patients out of 22 and globe salvage rates were %100 for group B, %100 for group C, %70 for group D and % 25 for group E patients. The overall globe salvage rate for secondary group was %80. We compared the catheterisation time of ophtalmic artery for different routes by Mann-Whitney U test. The catheterisation time through ipsilateral posterior communicating artery was significantly lower compared to ipsilateral internal carotid artery . ($p<0.05$) There was no significant correlation between catheterisation time and ophtalmic artery diameter, ophtalmic artery to internal carotid artery ratio. There was a significant negative mild correlation between catheterisation time and the angle between microcatheter and ophtalmic artery after catheterisation. ($r=-0.309$, $p=0.005$)

Conclusion: Intra-arterial chemotherapy is an effective and safe modality in retinoblastoma treatment for both innate patients and patients who received systemic chemotherapy previously and also effective in advanced disease. Systemic side effects of chemotherapy can be avoided by superselective intra-arterial chemotherapy

administration. The technique of retrograde approach through the posterior communicating artery to the ophtalmic artery for intra-arterial chemotherapy is safe and effective. It can provide quicker chateterisation of ophtalmic artery, lower floroscopy time and reduce the radiation dose.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinoblastom, embriyonel ve nörosensoryel retinadan kaynaklanan çocukluk çağının en sık görülen malign göz içi tümörüdür. Çocukluk çağı malign intraoküler tümörlerinin yaklaşık olarak %4'ünü teşkil eder.(1-7) Gelişmiş ülkelerde sıklığı 15000-18000 doğumda bir olarak bildirilmektedir.(8)

Tümörün bir ya da iki gözde bulunması, yerleşim yeri, boyutu, farklılaşma derecesi, optik sinire, koroide, orbitaya tümör yayılımı, bölgesel ya da uzak metastazların varlığı görme ve yaşam prognozunu etkileyen faktörlerdir (9-13). Retinoblastom tedavi edilmediğinde göz dışına yayılır. Merkezi sinir sistemi ve vücudun diğer organlarına metastaz yaparak ölüme neden olabilir. 19. yüzyılın başlarında ölüm oranı %100 iken, günümüzde erken tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile tedavi edilebilen hastalıklar grubuna girmiştir (14).

Retinoblastomda uygulanan tedavi yöntemleri; sistemik kemoterapi, laser fotokoagülasyon (15-16), transpupiller termoterapi (17), kriyoterapi (18), brakiterapi (19), dışsal radyoterapi (20), enükleasyon (21-22) ve egzanterasyondur (23). Retinoblastomlu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi yöntemlerinin seçilmesi, göz küresi ve görmenin korunması ile yaşam prognozunun artışında önem taşır.

İntraarteriyel kemoterapi tekniği ilk olarak 1955 yılında Reese ve ark tarafından ortaya atılmıştır (24). Yöntemin selektif olarak uygulanması, yani internal karotis arter kateterizasyonu ile balon kateterin ICA'da oftalmik arter orifisi distalinde şişirilerek kemoteröpatik ajanın verilmesi ilk olarak 2004 yılında Yamane ve ark. tarafından tanımlanmıştır (25). 2008 yılında Abramson ve ark. oftalmik arter kateterizasyonu ile oftalmik arter içerisine girerek kemoteröpatik ajan enjeksiyonunu gerçekleştirmişlerdir ve doğrudan oftalmik artere girişim yapıldığı için bu yöntem süperselektif intraarteriyel kemoterapi olarak adlandırılmıştır (26).

İntraarteriyel kemoterapi ile sistemik kemoterapinin yan etkilerinden kaçınarak doğrudan göz içerisine daha yüksek konsantrasyonda kemoteröpatik ajan verilebilmesi mümkün olmuştur.

Yapılan çalışmalarda retinoblastomun intraarteriyel tedavisinin sonuçları incelenmiştir. Ancak retinoblastomun intraarteriyel tedavisinin sonuçları ile birlikte tedavinin tekniğini nöroradyolojik yaklaşımla inceleyen bir çalışma yapılmamıştır.

Çalışmamızda retinoblastom tanısıyla inta-arteriyel kemoterapi uygulanan hastaların klinik sonuçlarıyla beraber retinoblastomun intraarteriyel kemoterapi ile tedavi tekniğini, oftalmik artere ulaşırken izlenen yolu, oftalmik arterlerin varyasyonları ve çaplarını, tedavinin ve hastaların radyasyona maruz kalma sürelerini, tedavi sırasında ve sonrasında gelişen komplikasyonları incelemeyi amaçlamaktayız.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Retinoblastom tarihte ilk kez 1597 yılında Peter Pawius tarafından ekstraoküler uzanımlı, tedavisiz bırakılan ve beyine kadar ilerlemiş bir tümör vakası olarak bildirilmiştir. (27).

Klinik bir antite olarak retinoblastom ilk kez James Wardrop tarafından 1809 yılında tanımlanmıştır. Yapmış olduğu makroskopik çalışmalarda tümörün retinadan kaynaklandığını, optik sinir ve beyne uzanarak yayılabildiğini saptamıştır. Bu gözlemiyle birlikte Wardrop, geç evre retinoblastomlu hastalarda, tümörün ekstraoküler dokulara yayıldığını tarihsel çizimlerle göstermiş ve enükleasyon yapılarak hayat kurtarılabilceği fikrini ilk kez öne süren bilim adamı olmuştur. Bu dönemde enükleasyon ameliyatı sırasında birçok zorluklarla karşılaşmış, anestezi yokluğunda ameliyatlara çok ağırlı geçerken, cerrahi sonrasında da genellikle ölüm gerçekleşmekteydi (28).

Alman oftalmolog Albrecht Von Graefe, enükleasyonda optik sinir kesisinin uzun olması gerektiğini, bu sayede santral sinir sistemine tümörün yayılımının engellenebileceğini belirtmiştir.(29) 1903 yılında ilk kez Teksaslı bilim adamı Hilgartner tarafından radyoterapinin bu hastalıkta yeri olabileceği bildirilmiştir.(30-32) İlk kez 1921 yılında retinoblastomlu bir gözün korunduğu, 1926'da yayınlanan başka bir makalede ise hastanın retinoblastomunun tedavisinin başarıyla tamamlandığı bildirilmiştir.

1996 yılında retinoblastom tedavisinde kemoterapi kullanılmaya başlanmıştır. Sistemik kemoterapinin lokal tedavilerle birlikte kullanılması ile tümörün tedavisinin başarılı olduğu görülmüştür.(33-35) Ancak kemoterapinin sistemik yan etkileri ve gelecekte oluşturabileceği malignensi veya infertilite gibi bir takım riskleri bulunmaktaydı.(36,37) Yamane ve Abramson tarafından geliştirilen süper-selektif intraarteriyel kemoterapi tekniği ile bu yan etkilerin üstesinden gelinmiştir.(38,39)

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Retinoblastom yaşamın ilk yılında gelişen tüm kanserlerin %11'ini oluşturur(40) ve çocukluk çağının en sık göz içi tümörüdür.(41) Retinoblastomlu hastaların yaklaşık %80'i 3 yaş altıdır, 5 yaş sonrası görülmesi nadirdir.(41)

Retinoblastom görülme sıklığı cinsiyet, ırk, sağ ve sol göz tutulumu açısından anlamlı bir fark göstermemektedir. Retinoblastom sporadik (%60) olarak gelişebilir veya otozomal dominant (%40) olarak kalıtım gösterebilir (42). Bilateralite oranı yaklaşık %25-35 olup, bu hastaların yaklaşık %20'sinde aile hikayesi vardır.(43-45) Tanı anında mediyen yaş bilateral retinoblastom vakalarında ortalama 12 ay, unilateral hastalarda yaklaşık 24 aydır (46).

Retinoblastomun santral sinir sistemi metastazı gibi trilateral retinoblastomun da prognozu kötüdür. Bu gruptaki hastalarda da sistemik kemoterapi intrakranial nöroblastik malignensileri önlemektedir (47).

Tümör dokusunda human papilloma virus (HPV) sekanslarının saptanması sporadik retinoblastomda enfeksiyöz patolojinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (48). Gebelik sırasında annenin beslenmesi, iyonizan radyasyona maruziyeti, bahçe ve böcek ilaçlarına maruziyeti, babanın metallerle ilişkili mesleğinin olması da sporadik retinoblastomun gelişiminde risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (49-52).

2.3. GENETİK

Retinoblastomda genetik mutasyonlar germinal (kalıtsal) ve sporadik (kalıtsal olmayan) olarak izlenmektedir. Germinal RB'da anne veya babanın üreme hücrelerinde mutasyon oluşur, bunun sonucunda RB geni sonraki kuşaklara aktarılır.

Sporadik RB'da ise anne ve baba geni taşımadığı halde çocukta mutasyon ortaya çıkar. Bilateral olguların hepsinde germinal mutasyon görülür. Unilateral olguların %10'u germinal mutasyon, geri kalanı sporadik mutasyon ile oluşur. Tüm retinoblastom olgularının %40'ında germ hücrelerinde RB1 mutasyonu olduğu bilinmektedir. Buna karşın tüm hastaların yalnızca %10'unda pozitif aile öyküsü, yani ailede başka bir olgunun varlığı söz konusudur (53,54).

RB geni tümör baskılayıcı bir gen olup, tümör baskılayıcı bir gen ile ilişkisi olduğu ortaya konulan ilk kanserlerden birisi retinoblastomdur. Bu gen (RB1 geni) 13. Kromozomun uzun kolunda bulunur. Hücre çoğalması için gerekli proteinlere bağlanarak hücre bölünmesini engeller. RB oluşması için bu genin inaktive olması gerekmektedir (55).

RB1 geninin inaktive olması ve RB gelişmesi için her iki kromozomdaki RB1 geninde fonksiyon kaybı olması gerekir. Yani üst üste 2 mutasyon oluşması gereklidir. İlk defa 1971 yılında Knudson RB'nın iki mutasyon sonucunda oluştuğunu kanıtlayan 'iki vuruş hipotezini' tanımlamıştır. Germinal mutasyonlu (%40) olgularda RB1 allellerinden bir tanesindeki mutasyon anne ya da babadan-çoğunlukla babadan kalıtılabileceği gibi genellikle doğumdan önce kendiliğinden de oluşabilmektedir. Doğumdan sonra diğer kromozomdaki 2. allelde de mutasyon meydana gelmesi ile RB1 geni tam olarak inaktive olur ve retinoblastoma gelişir (56).

Germinal mutasyonlu olgularda; RB1 geninin allellerinden birisi anne ya da babadan mutant olarak alınabileceği gibi kendiliğinden de oluşabilir. Doğumdan sonra diğer kromozomdaki 2. allelde de mutasyon meydana gelmesi ile RB1 geni tam olarak inaktive olmakta ve RB gelişmektedir. Çocuğun gelişimi sırasında primordial retinoblast hücrelerinden bir ya da birkaçında mutasyon olma ihtimali çok yüksektir. Bunun nedeni bu hücrelerin sayısının bir milyondan fazla olması ve bölünme hızlarının yüksek olmasıdır. Hücre için her bölünme spontan mutasyon riski anlamına gelir. Bu biyolojik özelliklerin sonucunda birden fazla hücrede ikinci bir mutasyon riski çok yüksektir, bu nedenle kalıtsal formda hastalık her iki gözde ve çok odaklı olarak görülmektedir. Bu durumda ikinci mutasyon riski çok yüksektir ancak %100 değildir. Sporadik olgularda belli bir hücredeki her iki RB1 allelinin de birbirinden bağımsız olarak mutasyona uğraması gerekmektedir. Bu daha ender oluşabilecek bir durum olduğu için genellikle hastalık tek taraflı ve tek odaklıdır. Mutasyonlar doğumdan sonra meydana gelmektedir (53,57,58).

RB1 geni retina dışındaki dokularda da işlev yapmaktadır. Buna bağlı olarak ailesel olgularda yaşamın ilerleyen dönemlerinde meme kanseri, osteosarkom gibi mezenkimal kökenli tümörlerin görülme riski yüksektir. Bunun yanında radyoterapi gibi çevresel faktörlere bağlı sekonder kanserlerin (yumuşak doku sarkomu, melonoma gibi) görülme riski de yüksektir. Sekonder kanserler 1 yaşın altında eksternal radyoterapi

alanlarda daha sık olarak ortaya çıkar. Görülme sıklığı 10 yılda %10, 30 yılda ise %30'a ulaşmaktadır. Kafa kemikleri ve uzun kemiklerdeki osteojenik sarkomlar en sık görülen sekonder kanserlerdir (%33). Bunu %25'lik görülme oranı ile yumuşak doku sarkomları ve cilt melanomu izler. Non-hodgkin ve hodgkin lenfoma ile lösemiler de diğer sık görülen sekonder kanserlerdir (59,60).

RB1 gen mutasyonu dışında RB'lu hastalarda bazı diğer gen fonksiyon bozuklukları da gözlenmektedir. MDMX ve MDM2 genlerindeki aktivasyon sonucu p53 tümör supresör geni veya yolu inaktive olmakta ve bu da tümör proliferasyonunu arttırmaktadır (61).

RB'lı hastaların %5'inde 13q delesyon sendromu bulunmaktadır. 13q sendromunda RB 'un yanında mental motor retardasyon, düşük kulak, geniş burun kanadı, el ve ayakta bozukluklar gibi çeşitli bulgular ortaya çıkmaktadır. Bazen tipik yüz bulgularının tanınması RB tanısına öncülük etmektedir (60).

RB1 geni mutasyonları ressesif etkili olduğu halde, kalıtsal RB otozomal dominant bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Germinal mutasyonu olan olgularda hastalığın kardeşte ya da çocukta görülme riski %45'tir. Çünkü genin penetrasyonu %90'dır. RB bu haliyle inkomple penetransı olan otozomal dominant bir hastalığı taklit etmektedir. Sporadik mutasyonlu olgularda ise kardeşte ya da çocukta görülme riski %1-2'dir. RB tanısı alan her çocukta periferik kanda ve enükleasyon yapılmışsa tümör dokusunda RB1 gen mutasyonu bakılmalıdır. Eğer tespit edilmişse anne ve babada da bakılmalıdır. Eğer mutasyon anne ve babada mevcutsa bu durum tümörün germinal mutasyon ile geçtiğine işaret eder. Eğer anne ya da babada mutasyon saptanmazsa bu durum germinal mutasyonun in utero dönemde ya da doğumdan hemen sonra geliştiğini gösterir. Bu durumda hastanın çocukları açısından dikkatli olunmalıdır ancak kardeşler için sorun oluşturmaz. Eğer hastanın periferik kanında RB1 gen mutasyonu tespit edilmezse ve tümör dokusunda mutasyon mevcutsa bu durum mutasyonun sadece retina hücrelerinde olduğunu yani sporadik bir mutasyonu işaret eder. RB1 gen mutasyonu tespiti hastanın izlemi açısından da önemlidir, kalıtsal değilse diğer göz tutulumu yönünden sık muayenelerle izlemine gerek yoktur (53,54,61).

2.4. KLİNİK ÖZELLİKLER

Retinoblastomun en sık başvuru bulgusu lökokoridir. (62-64) Pupillada görülen beyaz renk değişikliği en sık aile tarafından fark edilir. Lökokori sıklıkla büyük bir tümör varlığında veya retina dekolmanına yol açmış herhangi bir boyutta tümör varlığında görülür. Bir tümörün lökokoriye yol açabilmesi için makulada en az 3-4 papilla çapı boyutunda olması veya periferik bir lezyon ise daha büyük boyutta olması gerekir. İkinci en sık bulgu ise şaşılıktır. En sık içe şaşılık (ezotrophia) olarak görülür. Hastalar ayrıca heterokromi şikayetiyle veya ileri evre vakalarda glokom, hifema ve ekstraoküler yayılım bulguları (selülit benzeri görünüm, proptozis) ile gelebilirler. Hindistan'da Bakhshi ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada hastalığın en sık başvuru semptomunun %62,7 ile lökokori, ikinci en sık semptomunun ise proptozis olduğunu belirtmişlerdir.(65)

2.4.1. Tanı

Tanının esasını klinik değerlendirme ve binoküler indirekt oftalmoskopik muayene oluşturur. Tanıda izlenmesi gereken basamaklar sırasıyla şöyledir.

2.4.1.1. Anamnez

Klinik tanıda ilk adım hasta yakınlarından ayrıntılı ve uygun bir hikaye almaktır. Hasta yakınlarından alınan bilgiler uygun şekilde kaydedilmelidir. Semptomların başlangıç zamanı ve süresi, önceki göz problemleri, sistemik hastalıklar, ilaç kullanım öyküsü, önceki cerrahiler, almış olduğu tedaviler, annenin hamilelik süresi ve hamilelikte oluşan komplikasyonlar, doğum kilosunu, kedi veya köpek yavrusu ile teması, ailede göz kanseri öyküsü vs. hikaye alırken üstünde durulması gereken noktalardır (66,67).

2.4.1.2. Görme Muayenesi

Hastaların yaşına uygun olarak görme muayenesi yapmak gerekir. Küçük çocuklarda (<3 yaş) sıklıkla sadece ışık fiksasyonu ve obje takibi muayenesi yapılırken; daha büyük çocuklarda tam bir görme muayenesi yapılmasına özen gösterilmelidir.

2.4.1.3. Biyomikroskopik Muayene

Retinoblastomlu hastalar genellikle 5 yaş altında olmaları nedeniyle biyomikroskopik muayene yapmak oldukça zordur. Anestezi altında ameliyat mikroskobu veya el mikroskobu ile muayene yapılabilir. Muayenede özellikle tümörün ön kamaraya invazyonuna, ön kamarada tümör tohumlarının varlığına, açı tutulumu, iris neovaskülarizasyonu ve hifema varlığına dikkat etmek gerekmektedir.

2.4.1.4. Göz İçi Basıncı Ölçümü

Göz içi basıncı genel anestezi altında muayene sırasında değerlendirilebilir. Her iki göz de Schiötz, Tonopen veya Perkins ile göz içi basıncı ölçülüp kaydedilmelidir.

2.4.1.5. İndirekt Oftalmoskopi

Retinoblastomlu hastanın tanı ve tedavisinin takibindeki en önemli basamak indirekt oftalmoskop ile fundus muayenesinin yapılmasıdır. Muayenenin poliklinik şartlarında da yapılabilmesine rağmen, bu muayenenin genel anestezi altında yapılması daha sağlıklıdır. Çünkü her iki gözde de mutlaka 360 derece skleral depresyon uygulayarak tüm retina periferinin taranması gerekir. Muayene sırasında tümör odaklarının yerleşimi, sayısı, kalınlığı, vitreusa ve subretinal alana dağılan tümör tohumlarının varlığı, eşlik eden retina dekolmanı olup olmadığı, mevcut odakların optik diske ve foveaya olan uzaklıkları tespit edilmeli ve kaydedilmelidir. Mümkünse dijital olarak görüntü alınması önerilir.

2.5. RETİNOBLASTOM BÜYÜME PATERNLERİ

Retinoblastom büyüme paternleri intraretinal, endofitik, ekzofitik, diffuz infiltran olarak alt gruplara ayrılabilir. Bazı tümörler spontan regresyon gösterebilmektedir.

Endofitik retinoblastomlar retina içinden vitreus kavitesine doğru büyüme gösterir. Sıklıkla vitreus içi tohumlar izlenir, vitreus içi tohumların bulunması ve ön kamaraya tohumların geçmesiyle tümör endoftalmi, toksokaryasis ile karışabilir. Ekzofitik retinoblastomlar retinadan dışarıya subretinal boşluğa doğru büyüme eğilimi gösterir. Retinal yırtık ve dekolmana sebep olabilir. Klinik olarak Coats hastalığı ve diğer eksüdatif retina dekolmanı tipleriyle benzerlik gösterir.

Nadir olarak görülen bir diğer form diffüz infiltratif büyüme paterni gösteren retinoblastomdur. Bu tip tümörlerde retina yüzeyi düzdür ve aşık bir kitle görünümü ve kalsifikasyonlar izlenmez. Üveit ve endoftalmiyi taklit edebilir. Bu vakalarda tanı zor olabilmektedir. Daha az sıklıkla hasta ön kamarada tümör tohumlanmasına bağlı pseudohipopopyon, iris neovaskülarizyona bağlı hifema, vitreus hemorajisi ve orbital selülit bulgularıyla başvurabilir.

Spontan regresyon olguların %1-2'sinde gelişmektedir (70). Tümör gelişimi semptom vermeden kendiliğinden regrese olur ve selim bir lezyon olan retinostoma gelişir. Bu lezyonların maligniteye dönüşüm riski vardır. Yıllarca sessiz kaldıktan sonra bir kısımdan retinoblastom gelişebilmektedir (71,72).

2.6. AYIRICI TANI

Retinoblastomu taklit edebilen pekçok lezyon mevcuttur bunlar pseudoretinoblastom olarak adlandırılır. Ayırıcı tanıda persistan fetal damarlanma, Coats hastalığı, ileri evre prematürite retinopatisi (ROP), vitreus hemorajisi, toksokaryasis ve familyal eksudatif vitreoretinopati düşünülmelidir. Bir çalışmada retinoblastom tanısıyla refere edilen 2775 hastanın %22'sinde pseudoretinoblastom ve %78'inde gerçek retinoblastom tanısı koyulduğu saptanmıştır . Taklit edici lezyonların prevalansı yaşa bağlıdır (73).

2.7. HİSTOPATOLOJİ

Retinoblastom fotoreseptör ve Müller hücrelerine farklılaşacak olan retinoblastlardan kaynaklanmaktadır.

Histopatolojik kesitlerde retinanın bir bölümünü veya tamamını etkilemiş, bir ya da birden fazla tümör odağı izlenebilir. Tümör hücreleri küçük ve yuvarlak, nükleusları büyük ve hiperkromatiktir. Tümör hücreleri bol mitoz ve apoptoz yaparlar. Hücrelerin farklılaşma düzeyi her tümör için farklı olabilir. Farklılaşmamış tümörlerin malignitesi yüksektir ve bol mitoz içerirler. İyi farklılaşmış tümörlerde hücreler tipik dizilimler yaparak rozet ve flöret yapılarını oluşturur. Az farklılaşmış tümörlerde ise rozet yapıları yer yer bulunur (74).

Flexner-Wintersteiner rozetleri retinoblastom için tipiktir. Merkezinde bir boşluk (lümen) bulunan dairesel dizilmiş bir sıra hücreden oluşur. Lümen bir zar ile çevrelenerek etrafındaki hücrelerden ayrılmıştır. İçerisinde mukopolisakkarit bulunur ve rozeti oluşturan hücrelerin nükleusları lümeden uzakta yer alır.

Homer-Wright rozetleri sadece retinoblastom değil tüm nöroektodermal kaynaklı tümörler için belirleyicidir. Rozet merkezinde lümen yerine nörofibriler bir ağ bulunur.

Flöretlerin varlığı tümörde rozetlere göre daha iyi farklılaşma olduğunu gösterir (75). Fotoreseptör iç segmentlerine uyan geniş sitoplazmaları, küçük nükleusları, eozinofilik uzantıları olan hücrelerin çiçek şeklinde dizilimi ile oluşur. Flöretlerde düşük mitoz ve nekroz görülür.

Retinoblastomun regresyonu sonucu oluşan retinostitomda histopatolojik olarak fotoreseptörlere benzer iyi farklılaşmış hücreler ile çok sayıda flöret yapısı ve kalsifiye alanlar vardır. Mitoz ve nekroz yoktur.

2.8. EVRELEME

İlk evreleme sistemi tedavide external radyoterapinin (EBRT) kullanıldığı 1960'lı yıllarda Reese- Ellsworth tarafından yapılmıştır ve EBRT sonrası prognozu ön görmeye yönelik bir sınıflamadır (Tablo1). Günümüzde ise 2003 yılında düzenlenen Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması (International Classification of Retinoblastoma-ICRB) sıklıkla kullanılmaktadır. ICRB sınıflaması tümör boyutu, tümörün yerleşim yeri, vitreus içine ve subretinal alana tümör tomurcuklanmasını değerlendiren bir sınıflamadır. Grup A erken evre, grup E ileri evre hastalığı işaret etmektedir. Kemoterapi ile glob kurtarma oranını ön görmede faydalı olan bir sınıflamadır(Tablo2)

Tablo 1: Reese Ellsworth Sınıflaması

Grup 1 a. Soliter tümör, <4 disk çapı boyut, ekvator veya ekvator gerisinde yerleşimli b. Multiple tümör, <4 disk çapı boyut, ekvator veya ekvator gerisinde yerleşimli
Grup 2 a. Soliter tümör, 4-10 disk çapı boyut, ekvator veya ekvator gerisinde yerleşimli b. Multiple tümör, 4-10 disk çapı boyut, ekvator gerisinde yerleşimli
Grup 3 a. Ekvator önünde herhangi bir lezyon b. Soliter tümör >10 disk çapından büyük, ekvator gerisinde yerleşimli
Grup 4 a. Multiple tümör, bazıları >10 disk çapı b. Ora serratamın önüne uzanan herhangi bir lezyon
Grup 5 a. Retinanın yarısından fazlasını kaplayan tümör b. Vitreus içi tohumlar

Tablo 2: International Classification of Retinoblastoma (ICRB)

Grup	Özellik
A Küçük tümör	Rb çap. < 3mm
B Büyük tümör	Rb çap. >3 mm veya
Makula	Makuler Rb (foveolaya uzaklık <3mm)
Juxtapapiller	Jukstapapiller Rb (optik diske uzaklık <1,5mm)
Subretinal sıvı	Subretinal sıvı varlığı
C Lokal yayılım	Tümörden <3mm uzaklıkta subretinal veya vitreus içi tohumlar
D Diffüz yayılım	Tümörden >3mm uzaklıkta subretinal veya vitreus içi tohumlar
E Geniş yayılım	Globun >%50'sinden fazlasını dolduran kitle veya Neovaskuler glokom Ön kamara, vitreus veya subretinal kanama nedeniyle opak media Postlaminar optik sinir, koroid (>2mm), sklera, orbita, ön kamara invazyonu

2.9. GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Retinoblastom tanısında sıklıkla indirekt oftalmoskopi ile muayene tek başına yeterlidir.(76) Ancak şüpheli olgularda muhtemel göz dışı yayılımı ve intrakraniyel metastaz varlığını göstermek amacıyla ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir. Tümörlerin takibini yapmak ve tedaviye yanıtını görmek için fluorescein anjiyografi, Retcam ile görüntüleme veya optik koherens tomografi kullanılabilir.(77,78)

2.9.1. Retcam

Retcam, çocukların fundus görüntülenmesine uygun geniş açılı bir kameradır.

Retcam, çocukların fundus görüntülenmesinde kullanılan pratik bir kameradır. Bu muayenede topikal anestezi damla uygulanmasını takiben, blefarosta göze yerleştirilir, viskoelastik madde göz yüzeyine uygulanır ve kamera kornea yüzeyine yerleştirilir. Klinik bulguların takibinde ve dokümantasyonunda yardımcıdır. Retcam fotoğraf ünitesi ön segment ve gonyoskopik bulguların görüntülenmesine de olanak sağlar.

Retcam ile muayene hem hastanın mevcut bulgularının takibi için objektif bir araçken; hem de malpraktis davalarının son derece yaygınlaştığı günümüzde dokümantasyon açısından son derece önemlidir.

2.9.2. Fluorescein Anjiyografi

Fluorescein anjiyografi, Retcam kamerasına bir filtre geçirilerek retinoblastomlu çocuklarda uygulanabilir. Gerekğinde iris fluorescein anjiyografi ile iristeki neovaskülarizasyonlar görüntülenebilir. Retinoblastom arteriyel fazda belirgin damar ağı olarak görülür. Venöz fazda kaçaklar gözlenirken tümörün geç boyanması dikkati çeker (79).

Fluorescein anjiyografi, Retcam kamerasına bir filtre geçirilerek retinoblastomlu çocuklarda uygulanabilir. Büyük tümörlerde, arteriyel fazda, geniş kıvrımlı besleyici damarlar bulunur. Erken venöz fazda tümör içindeki ince damar yapısı belirir. Geç dönemde vitreusa doğru boya sızıntısı görülür.

2.9.3. Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG) retinoblastomlu çocuklarda kalsifikasyonların saptanmasında girişimsel olmayan, basit, hızlı ve ekonomik bir görüntüleme yöntemidir. Retinoblastom tanısında ve benzeri lezyonların ayırt edilmesinde ultrasonografi ile kalsifikasyonların gösterilmesi anahtar rol oynar (79). Fakat çocukların kooperasyon eksikliği görüntüleme esnasında zorlayabilir.

Retinoblastom, USG’de solid ve kistik iç yansımalarla heterojen bir yapı gösterir. %90 tümörde kalsifikasyon ve bu bölgelere uyan alanlarda kalsifikasyona bağlı yüksek iç yansıma ile orbitada gölgelenmeler görülür. A-scan ultrasonografide tipik olarak tümör içinde yüksek internal ekojenite görülür. B-mod ultrasonografide karakteristik olarak yuvarlak veya düzensiz şekilli göz içi kitle ve içerisinde çok sayıda yüksek ekojeniteli lezyon içeren bir görünüm ile kendini gösterir (79,80). Ultrasonografi aynı zamanda tümör kalınlığının belirlenmesinde ve hasta takibinde önemli bir görüntüleme yöntemidir.

2.9.4. Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi göz içi tümörü olan hastalarda makulanın değerlendirilmesinde kullanılan diagnostik bir testtir. Shields ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 44 göz içi tümörü olan çocuğun makula değerlendirilmesinde optik koherens tomografinin daha duyarlı olduğu saptanmıştır (81,82).

2.9.5. Bilgisayarlı Tomografi

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

Bilgisayarlı tomografi, kalsifikasyon saptanmasında USG’den daha duyarlıdır (83). Yüksek rezolüsyonlu BT ile bütün retinoblastomlarda kalsifikasyon gösterilebilir (Şekil 1). Radyolojik kesitlerde tümör bir kitle olarak görülür ve kontrast tutar. Diffüz infiltran retinoblastomda kitle görüntüsü ve kalsifikasyon yoktur. 5 mm’den az kalınlıktaki tümörlerde kalsifikasyon bulunmayabilir. Göz küresi dışına çıkmış retinoblastom kitlelerinde de kalsifikasyon görülmez. 5 yaşın altındaki çocuklarda Coats

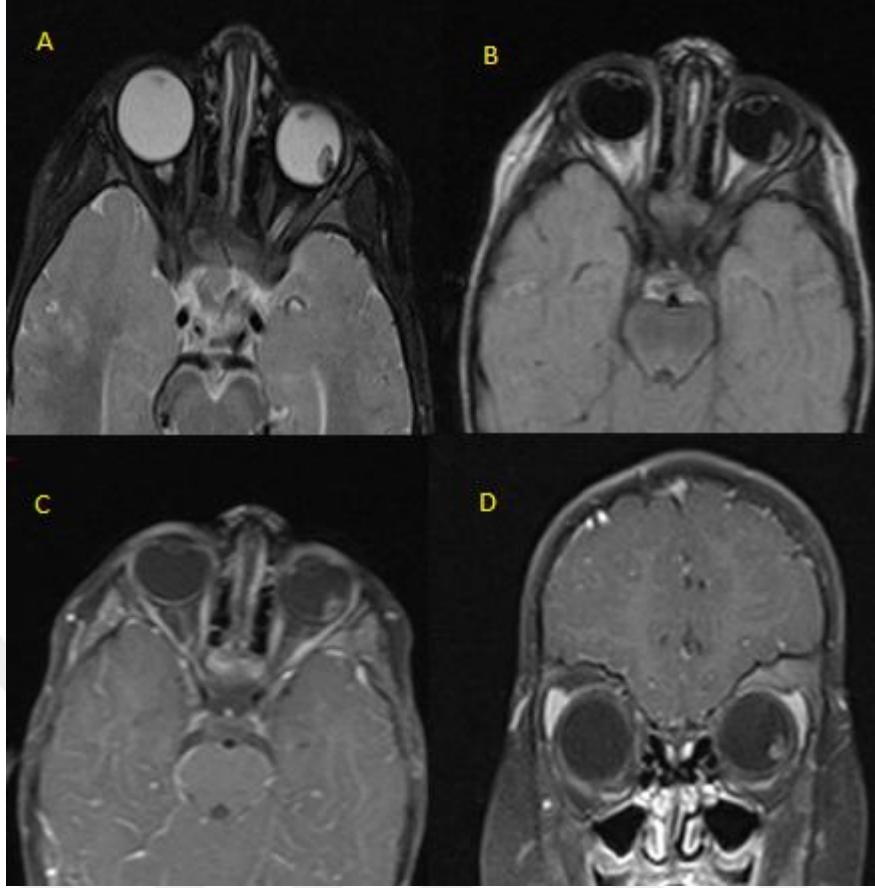
hastalığı, astrositik hamartom, optik sinir druzeni gibi hastalıklarda nadiren görülen kalsifikasyon tanıda yanılığa yol açabilir (84,85). Orbitaya yayılım, pineal ve parasellar bölge tümörleri, nüks ve metastazlar BT ile saptanabilir ve izlenebilirler. Fakat özellikle risk taşıyan çocuklarda radyasyona bağlı ikincil malign tümörlerin gelişimini engellemek açısından zorunlu olmadıkça BT tetkikinden kaçınmak gerekir. Bilgisayarlı tomografi, koroid ve/veya optik sinir invazyonunu göstermede manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha az duyarlıdır (86,87).



Şekil 1: Retinoblastom tanılı hastanın aksiyel (A), koronal (B) ve sagittal (C) kontrastsız BT kesitleri. Sol gözde kalsifikasyon içeren hiperdens kitle izlenmektedir.

2.9.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak dokuyu BT'den daha iyi gösterir. 2 mm'den büyük tümörler, dekolman, Coats hastalığı ve diğer benzer lezyonların ayırt edilmesinde, optik sinir, orbita invazyonu, pinealoblastom ve parasellar tümörlerin saptamasında ve orbita nükslerinin takibinde önemlidir (88,89). MRG kesitlerinde tümör yapısı vitreusa göre T1'de hiperintens, T2'de hipointens görülür. Tümör dokusunda T1'de kontrast tutulumu vardır. Kalsifikasyonlar tümör kitlesi içinde hipointens odaklar şeklinde görülür. Retina dekolmanı T1 ve T2'de hiperintens görülür ve kontrast tutmaz (Şekil 2).



Şekil 2: Retinoblastom tanısıyla takip edilen 10 aylık hastanın T1 ağırlıklı (A), T2 ağırlıklı (B) ve T1 ağırlıklı kontrastlı MRG kesitleri (C, D). Sol göz posterolateral duvardaki kitlenin kontrastlı serilerde kontrast tuttuğu görülmektedir.

2.10. RETİNOBLASTOMDA REGRESYON TİPLERİ

Retinoblastomda tedavi sonrası klinik olarak farklı regresyon tipleri izlenebilmektedir.

Tip 0 regresyon: Gözle görülür kalıntı izlenmez

Tip 1 regresyon: Tamamen kalsifiye kitle görünümü (Cottage cheese görünümü olarak nitelendirilir)

Tip 2 regresyon: Kitlenin solid, pembe ve vasküler görüntüsünü kaybedip daha az vasküler, gri opak, yarı şeffaf görünüme dönüşmesi (fish flesh görünümü olarak nitelendirilir)

Tip 3 regresyon: Tip 1 ve tip 2 regresyon tiplerinin birlikte görülmesi

Tip 4 regresyon: Tümörün; retina, koroid ve çıplak sklera görülecek şekilde tamamen kaybolması

2.11. RETİNOBLASTOMDA TEDAVİ

Retinoblastom tedavisinde ideal yöntem, tümörde çabuk yıkım yapmalı, gözü ve görmeyi korumalı, hastanın hayati tehlikesi olmamalı, gözde hasar bırakmamalı ve estetiği sağlamalıdır. Bu ideallere göre enükleasyon ve radyoterapiden uzaklaşmak için kemoterapi ve fokal tedavilerin birlikte kullanılması gündeme gelmiştir.

Retinoblastomun tedavi yöntemleri arasında fokal tedaviler(kriyoterapi, termoterapi, radyoaktif plak), kemoterapi / kemoredüksiyon, dışsal radyoterapi, enükleasyon ve egzanterasyon vardır. Son dönemlerde tedavide enükleasyondan kurtarma tedavisi veya primer olarak intraarteriyel kemoterapi uygulanması gündeme gelmiştir. Retinoblastom tedavisi, aralarında oküler onkoloji, pediatrik onkoloji, radyasyon onkolojisi, genetik ve girişimsel nöroradyoloji uzmanlarının olduğu tecrübeli bir takım tarafından yürütülür (90).

Laser fotokoagülasyon, kriyoterapi, transpupiller termoterapi gibi fokal tedaviler genellikle kemoredüksiyonla birlikte erken evre (Grup A-B ICRB) tümörlerde kullanılır. Radyoaktif plak tedavisi de sıklıkla kemoredüksiyonla birlikte nispeten daha ileri (Grup B-C ICRB) tümörlerin lokal kontrolünde etkilidir. Enükleasyon, intravenöz kemoredüksiyon (fokal tedaviler ile kombine), intraarteriyel 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, intraarteriyel 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 intraarteriyel kemoterapi şeklinde) ve sonrasında tümör konsolidasyonu için fokal tedaviler gerekir (90). Fonksiyonel görme beklentisinin olmadığı masif

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

Retinoblastom tedavisinde ana amaç öncelikle hastanın kurtarılması sonra da globun ve mümkünse görmenin korunmasıdır. Tedavi her hasta için hastalığın durumuna göre özel olarak şekillendirilir. Metastatik hastalık riskinin varlığı, ikincil kanser gelişim riski, hastanın sistemik durumu, hastalığın lateralitesi, tümörün büyüklüğü ve yerleşimi ve beklenen görsel prognoz göz önünde bulundurularak tedavi şekillendirilir.

Retinoblastomda tedavi seçenekleri enükleasyon, external beam radyoterapi, brakiterapi, sistemik kemoterapi, intravitreal kemoterapiyi içerir. Çoğu hastada kemoterapi ile kriyoterapi, laser fotokoagülasyon, transpupiller termoterapi gibi lokal tedaviler kombine edilir.

2.11.1. Kemoterapi

2.11.1.1. Kemoredüksiyon/ Sistemik Kemoterapi

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

Retinoblastom optik sinir yoluyla orbitaya, beyine veya hematogen yolla kemik, karaciğer ve diğer organlara yayılabilir. Ekstraoküler retinoblastomda prognozu tümörün orbitaya sınırlı olup olmaması, uzak organ metastazlarının varlığı belirler. Geçmişte orbitaya sınırlı retinoblastomun sağkalım oran %10 iken; metastatik

retinoblastom neredeyse ölümcüldü (91,92). Kemoterapötik ajanların gelişmesiyle prognozda ve sağkalım oranlarında belirgin gelişme gözlemlendi.

Cerrahi sonrasında optik sinirin histopatolojik incelemesinde tümörün cerrahi sınırda saptanmasının %50-81 oranında sistemik metastazlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Adjuvan kemoterapinin bu oranı %20-33'e düşürdüğü öne sürülmüştür (93). Ekstraoküler nükste koroidal invazyon, optik sinire post-laminar invazyon, skleral invazyon ve ön segment tutulumu belirleyicidir.

Retinoblastomun santral sinir sistemi metastazı gibi trilateral retinoblastomun da prognozu kötüdür. Bu gruptaki hastalarda da sistemik kemoterapi intrakranial nöroblastik malignansileri önlemektedir (94).

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

2.11.1.2. Subkonjonktival Kemoterapi

Her iki gözde ileri evre retinoblastom olan veya tek gözlü retinoblastom hastalarında sistemik kemoterapi sonrası lokal subkonjonktival karboplatin tedavisi uygulanabilir. (95,98). Lokalize subkonjonktival hemoraji, ağrı, limbal hücre kaybı, oküler hareket kısıtlılığı ve orbital fibrosis gibi yan etkileri nedeniyle subkonjonktival tedavi nadiren seçilmiş vakalarda uygulanmaktadır.

2.11.1.3. İntravitreal Kemoterapi

İntra vitreal kemoterapi son yıllarda özellikle sistemik veya intraarteriyel kemoterapi sonrası rezidüel vitreus içi tohumların tedavisinde etkin olarak kullanılabilir. (99).

2.11.1.4. İntraarteriyel Kemoterapi

İntraarteriyel kemoterapi tekniği ilk olarak 1955 yılında Reese ve ark tarafından ortaya atılmıştır (24). Yöntemin selektif olarak uygulanması yani internal karotis arter kateterizasyonu ile balon kateterin ICA'da oftalmik arter orifisi distalinde şişirilerek kemoterapötik ajanın verilmesi ilk olarak 2004 yılında Yamane ve ark. tarafından

tanımlanmıştır (25). 2008 yılında Abramson ve ark. oftalmik arter kateterizasyonu ile oftalmik arter içerisine girerek kemoteröpatik ajan enjeksiyonunu gerçekleştirmişlerdir ve doğrudan oftalmik artere girişim yapıldığı için bu yöntem süperselektif intraarteriyel kemoterapi olarak adlandırılmıştır (26).

İntraarteriyel kemoterapi ile sistemik kemoterapinin yan etkilerinden kaçınarak doğrudan göz içerisine daha yüksek konsantrasyonda kemoteröpatik ajan verilebilmesi mümkün olmuştur.

İntraarteriyel kemoterapi daha önce retinoblastom için herhangi bir tedavi almamış hastaların tedavisinde primer olarak veya sistemik kemoterapi ile tümör kontrolü yetersiz olan ve nükslerin tedavisinde sekonder olarak kullanılabilir. İntraarteriyel kemoterapide ana ilaç olarak alkilleyici bir ajan olan melphalan kullanılır. Melphalanın yüksek kemik iliği supresyonu riski nedeniyle sistemik kullanımı pediyatrik onkolojide sınırlıdır.

İntraarteriyel kemoterapi komplikasyonları girişim sırasında vagal reflekse bağlı bradikardi, inme, bronkospazm, iyot alerjisi, nötropeni, femoral arter kateterizasyonuna bağlı inguinal bölgede hematoma, psödoanevrizma, arteriyel oklüzyon, ekstremitelerdeki iskemisi ve göz kapağı ödemi, kirpik kaybı, ptozis ve ekstraoküler kas hareketlerinde kısıtlılıktır. İAK tedavisinde subretinal ve vitreus tohumlar, başarısızlığın ana sebebidir. İAK tedavisi sonrası vitreus ve subretinal tohumlar nedeniyle oluşabilecek nüks tedavisinde intravitreal melphalan (intravitreal topotekan ile birlikte veya tek başına) kullanılır.

2.11.1.4.1. İntraarteriyel Kemoterapi Uygulama Yöntemleri

Güncel intraarteriyel kemoterapi uygulaması birkaç farklı teknikle sağlanabilir.

İlk olarak Yamane ve ark. tarafından tanımlanan selektif intraarteriyel kemoterapi tekniğinde femoral arterden kateterizasyon yapılarak balon kateter ICA'da oftalmik arter çıkımının distalinde şişirilerek selektif intraarteriyel kemoterapi yöntemiyle tedavi gerçekleştirilebilir

Süperselektif intraarteriyel kemoterapi tekniğinde ipsilateral ICA'ya yerleştirilen kateter içerisinden gönderilen mikrokater oftalmik arter ostiumuna yerleştirilir. Ancak oftalmik arter bazen ICA'dan dar açı ile ayrıldığı olgularda olduğu gibi, bu yaklaşımla

oftalmik arterin kateterizasyonunda bir kısım zorlukları bulunmakta, bazı vakalarda kateterizasyon mümkün olmamaktadır. (100-103) Oftalmik arterin kateterize edilemediği bu gibi durumlarda Bertelli ve ark tarafından 2 alternatif teknik uygulanabileceği belirtilmiştir. İlk teknik orta meningeal arterin süperselektif kateterizasyonudur. Bu yöntemde meningeal arter ile oftalmik arter arasındaki kollateral damarlar sayesinde orbitada yeterli miktarda koroidal boyanma gözlenebilmektedir. Bu tekniğin mümkün olmadığı durumlarda ise, 2. bir alternatif balon kateter ICA'da oftalmik arter çıkımının distalinde şişirilerek selektif intraarteriyel kemoterapi yöntemiyle tedavi gerçekleştirilebilir. (100-103)

Sağlam ve ark ise neonatal dönemde ve çocukluk çağında ACoA ve PCoA'nın genellikle patent olduğunu belirterek, oftalmik arterin kateterizasyonu için ipsilateral ICA yoluyla gerçekleştirilen klasik yöntemin yanında, ipsilateral veya kontralateral vertebral arter üzerinden, ipsilateral PCoA yoluyla ICA'ya ve oftalmik artere ulaşmanın mümkün olduğunu belirtmişlerdir.(104) Sağlam ve ark çalışmalarında ayrıca, kontralateral ICA üzerinden ACoA yoluyla, ipsilateral ICA ve oftalmik arterin kateterizasyonunun mümkün olabileceğini belirtmişler ve uygulamışlardır.

2.11.2. Lokal Tedaviler

Retinoblastom tedavisinde lokal tedaviler çoğunlukla kemoterapiyle birlikte uygulanır. Lokal tedaviler arasında kriyoterapi, laser tedavisi ve transpupiller termoterapi bulunur.

2.11.2.1. Kriyoterapi

Kriyoterapi ekvator önünde yerleşim gösteren periferik yerleşimli, taban çapı < 3 mm, kalınlığı < 1,5 mm olan Grup A tümörlerde etkilidir.(105) Ekvator gerisindeki tabanı geniş (> 3 mm) tümörlere kesici kriyoterapi ("cutting cryo") şeklinde de uygulanabilir. Genellikle 3'lü donduruş şeklinde 4-6 haftalık aralıklarla uygulanır. Kriyoterapi ile kalınlığı 3 mm'nin altındaki tümörlerin %90'ında tam regresyon sağlanabilmektedir. Yan etki olarak, ablatio fugax (geçici eksüdatif retina dekolmanı), retinada epiretinal membran ve traksiyon, vitreus hemorajisi ve fibrozis görülebilir(106).

2.11.2.2. Transpupiller Termoterapi (TTT)

Transpupiller termoterapi, yanık oluşturan eşik değerin altında (40- 60°C) etkili olan ve tümör nekrozunu indükleyen bir çeşit fotokoagülasyondur. İndirekt oftalmoskop ile 810 nm diod laser ile düşük enerji, geniş spot çapı ve uzun uygulama süresi ile dokuda ısı artışı sağlanarak tümörde gri-beyaz renk değişimi oluşması beklenir. Termoterapi ekvator gerisinde yer alan taban çapı < 4 mm ve kalınlığı <3 mm olan tümörlerde uygulanır. Daha geniş tümörlerde ise kemoredüksiyondan sonra uygulanır. Sistemik ve oküler kanserlerin tedavisinde ısının kemoterapi ve radyoterapiye sinerjistik etki gösterdiği saptanmıştır . Yan etki olarak, katarakt, iris atrofi, retinada epiretinal membran ve traksiyon, retinal arter ve ven dal tıkanıklıkları, maküladaki epiretinal membran oluşumu görülebilir (106) .

2.11.2.3. Laser fotokoagülasyon

Laser fotokoagülasyon; büyük tümörlerde sistemik kemoterapi sonrası konsolidasyonun sağlanması, ekvatorun gerisinde yerleşmiş ve periferik yerleşimli küçük tümörlerin tedavisi ve kemoterapi/radyoterapi sonrası nüksü önlemek için uygulanır. Laser fotokoagülasyon indirekt oftalmoskopi altında argon veya diod laser kullanılarak yapılır.

2.11.3. Radyoterapi

Retinoblastom radyosensitif bir tümördür.(107) Dışsal ışın radyoterapisi (EBRT) ve plak radyoterapi (brakiterapi) olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır.

2.11.3.1. Radyoaktif Plak Tedavisi (Brakiterapi)

Radyoaktif plak, Grup B ve C tümörlerde birincil tedavi olarak (taban çapı <15 mm) uygulanır. İkincil tedavi olarak da kalıntı ve nüks tümörlerde uygulanır. 16mm'den az taban çapı ve 8 mm'den az kalınlığı olan tümörlerde etkilidir. Total doz tümör tepesine 40 Gy olacak şekilde hesaplanır. Diffüz vitreus içi ve subretinal tohumlar brakiterapiye yanıtızsızdır. Radyasyon maruziyeti sadece oküler dokulara olduğu için external beam radyoterapi ile karşılaştırıldığında orbital hipoplazi ve diğer ikincil kanser gelişiminde artmış bir risk söz konusu değildir. Komplikasyonları optik nöropati, makülopati, radyasyon retinopatisi, katarakt ve sekonder glokomdur.

2.11.3.2. Eksternal Beam Radyoterapi (EBRT)

Retinoblastom Radyoterapiye oldukça duyarlı bir tümör olan retinoblastom tedavisinde, eksternal radyoterapi, son derece etkili bir yöntemdir. 1960'lerden 1990'ların ortalarına kadar bütün dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak ciddi oküler (kuru göz, keratit, radyasyon kataraktı, retinopati, optik nöropati, orbita gelişim bozukluğu) ve sistemik (germinal tip mutasyon taşıyan hastalarda sekonder kanser gelişimi) yan etkileri nedeniyle eksternal radyoterapi eski dönemlere nazaran çok daha az tercih edilmektedir.

Genellikle subretinal ve yaygın vitreus tohumların varlığında ve diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamaması durumunda son seçenek olarak kullanılmaktadır. Sekonder kanserler, 1 yaşın altında radyoterapi alanlarda daha sıktır. Eksternal radyoterapi alan kalıtsal RB'da, olgularda 30 yıllık izlemde sekonder tümör gelişme riski en az %30 iken, eksternal radyoterapi almayan kontrol grubunda %6'dır.

Ortalama 40-45 Gy tepe dozu kullanılır. Sadece eksternal radyoterapi kullanıldığında, Reese-Ellsworth evre I retinoblastomda %91 başarı sağlanırken, evre V RB'da başarı oranı %29'a inmektedir (108).

2.11.4. Enükleasyon

Enükleasyon, göz küresinin yerinden alınmasıdır. Ameliyat sırasında en az 10 mm'lik optik sinirin de kesilmesi hedeflenir. Genellikle görme beklentisi olmayan ileri evre tümörlerde tercih edilir. Tercih nedeni gelişmiş neovasküler glokom ve buna bağlı ağrılı göz olması, tümör dokusunda gelişen nekroza sekonder olan orbital enflamasyon, yoğun vitreus tutulumu, optik sinir invazyonu olması olabilir. Enükleasyon kararı sıklıkla tek taraflı ve ileri olgu gözlerde uygulanır. Bilateral retinoblastomlarda öncelikle kemoredüksiyon uygulanıp, sonrasında enükleasyon açısından gözleri tekrar değerlendirmek daha doğru olacaktır.

2.11.5. Egzanterasyon

Orbital tutulumu olan veya radyoterapi ve/veya sistemik kemoterapiye rağmen orbital nüksü olan hastalarda uygulanır. Bu işlemde glob ile beraber diğer orbita içerikleri, göz kapakları ve kemik dokunun da alınması gerekebilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Eylül 2011 ve Eylül 2018 tarihleri arasında tek taraflı veya çift taraflı retinoblastom tanısı olan ve bu sebeple süperselektif intraarteriyel kemoterapi uygulanan hastaların dosyaları ve intraarteriyel kemoterapi tedavisi için oftalmik arter kateterizasyonu sırasında alınan floroskopik görüntüleri PACS sistemi üzerinden retrospektif olarak taranarak veriler elde edildi. Trilateral retinoblastom, ekstraoküler tutulumu olan hastalar, ileri düzeyde hastalık (ön segment, koroid, optik sinir, orbita tutulumu olan veya neovasküler glokom gelişmiş olan) ve kan diskrazisi, kanama-pıhtılaşma bozuklukları olan hastalar ve daha önce dış merkezde tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvurularak onay alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi şartlarına uygun olarak yürütüldü.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS v25.0 yazılımı (SPSS inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılımda olup olmadığının belirlenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılımda bulunan veriler ortalama ve standart sapma ile, normal dağılımda bulunmayan veriler medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verildi. Gruplar arası karşılaştırmada; normal dağılım için bağımsız Student-t testi, normal dağılımda bulunmayanlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon için ise normal dağılım için Pearson testi, normal dağılımda bulunmayanlar için Spearman testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < .05$ olarak kabul edildi.

Ayrıca sağkalımların değerlendirmesinde Kaplan-Meier analizi kullanıldı.

3.1. Çalışma Protokolü

Tüm hastalar intraarteriyel kemoterapi seansı bir öncesi oküler onkolog tarafından (A.S) göz bulguları için klinik olarak değerlendirildi. Detaylı fundus incelemesi genel anestezi altında yapılarak fundus çizimleri ve retcam ile detaylı görüntüler kayıt edildi. B-scan ultrasonografi ile tümör boyutları ölçüldü. Daha önce sistemik veya lokal olarak herhangi bir tedavi almamış hastalar Grup 1 olarak sınıflandırıldı. Daha önce retinoblastom için sistemik kemoterapi almış olan hastalar ise Grup 2 olarak adlandırıldı. İntraarteriyel kemoterapi tedavisi kararı girişimsel radyolog

(O.K.) ve pediyatrik onkolog (T.C.) ile birlikte verildi. İşlem öncesi ailelere girişim hakkında ve girişim nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar (beyin veya orbita içi hemoraji, enfeksiyon, görme kaybı, kemoteröpatik ajana bağlı anafilaksi, inme ve ölüm) hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam alındı.

Ayrıca tüm hastaları uygulanan tüm intraarteriyel kemoterapi seansları, PACS sisteminde kayıtlı floroskopik görüntüler üzerinden, CCA'nın kateterizasyonu sonrası alınan görüntüler ile oftalmik arter kateterizasyonu arasında geçen süre, oftalmik artere ulaşma yolu (klasik/retrograd), oftalmik arterin çapı, oftalmik arter çapının ipsilateral ICA çapına oranı, oftalmik arterin ICA ile yaptığı açı, retrograd yoldan oftalmik artere ulaşılan hastalarda posterior kominikan arterden oftalmik artere geçen kateterin yaptığı açı, işlem sonrasında vasküler komplikasyonun olup olmaması gibi parametrelerle nöroradyolojik bulgularla değerlendirildi.

3.2. Süperselektif İntraarteriyel Kemoterapi Uygulama

Prosedürü

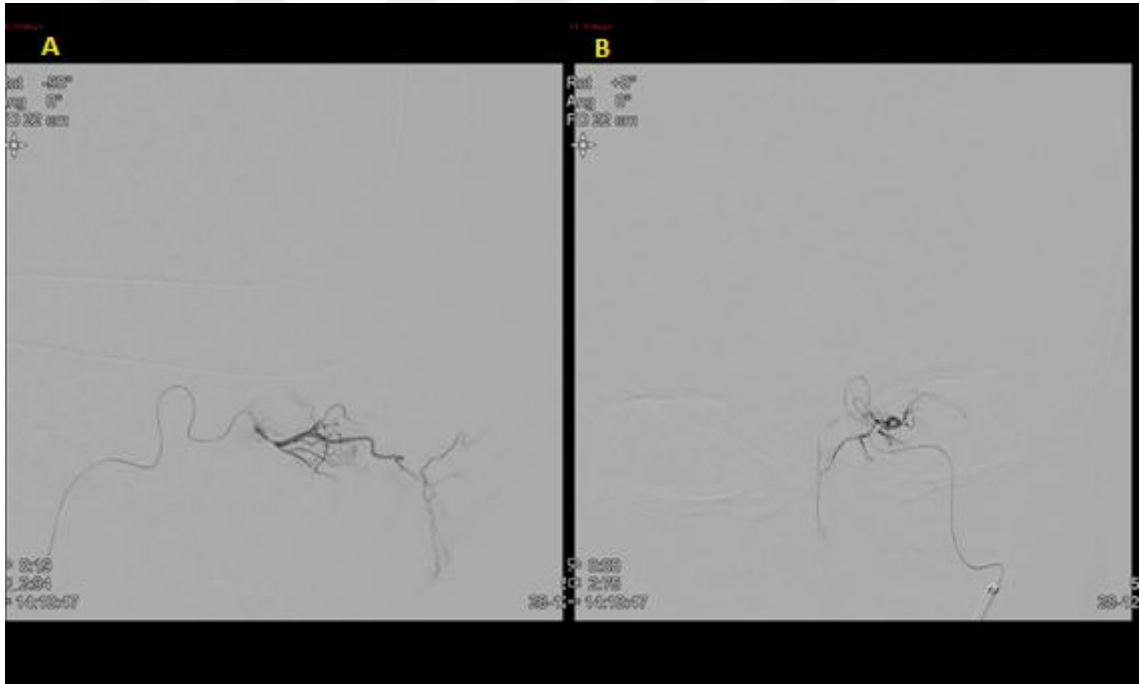
İşlem öncesinde tüm hastalarda, girişim yapılacak olan inguinal bölge antiseptik madde ile temizlendi. Tüm girişimler, girişimsel nöroradyoloji kliniğinde ameliyatane şartlarında genel anestezi altında, hastalar entübe edilerek yapıldı. Ultrasonografi rehberliğinde ana femoral artere (CFA) seldinger tekniği ile 3F/4F introducer yerleştirildi ve bu esnada hastalar heparin (50IU/mg) antikoagüle edildi.

Ana femoral artere introducer yerleştirilmesi sonrası 3F/4F arteriyel uzun kılıf ile ipsilateral kommon carotis arter (CCA) kateterize edildi. Bu seviyede kontrast madde verilerek floroskopi eşliğinde anteroposterior ve lateral seri görüntüler alınarak ipsilateral kommon carotis arter, internal carotis arter(ICA) ve eksternal carotis arter(ECA) görüntülendi ve oftalmik artere giriş için en uygun yol tespit edildi.

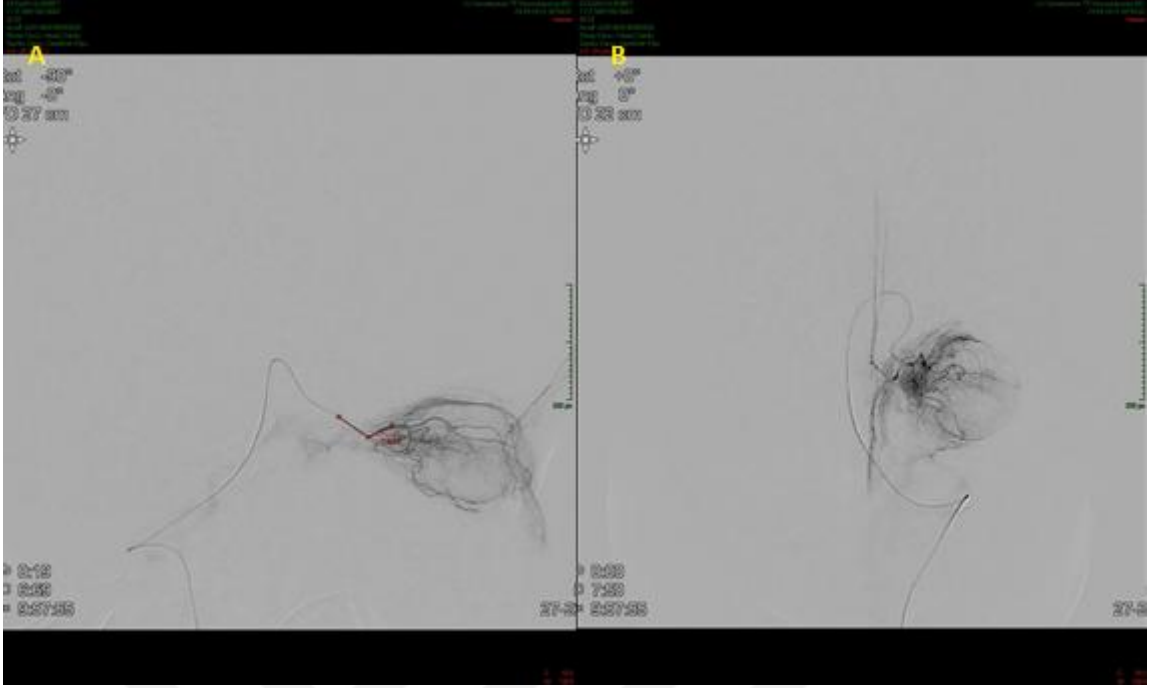
Oftalmik artere ulaşmak için klasik ipsilateral ICA üzerinden ve retrograd yaklaşım olmak üzere başlıca 2 yöntem kullanıldı. Klasik yöntemde ipsilateral ICA'ya yerleştirilen 3F/4F arteriyel uzun kılıf içerisinden Prowler 10 mikrokater ile geçildi. Mikrokater, oftalmik arter ostiumuna yerleştirildi ve oftalmik artere ait anteroposterior ve lateral seri görüntüler alındı. (Şekil 3)

Retrograd yaklaşım yönteminde ise 3F/4F arteriyel uzun kılıf ipsilateral veya kontralateral vertebral artere yerleştirilerek içerisinde mikrokateter ile baziler artere geçildi. İpsilateral posterior serebral arter(PCA) ve posterior kommunikan arter (PoCA) üzerinden ipsilateral ICA'ya geçildi. Mikrokateter, ICA'nın anterior duvarından kaynaklanan oftalmik arter ostiumuna yerleştirildi ve oftalmik artere ait anteroposterior ve lateral seri görüntüler alındı. (Şekil 4)

Ayrıca klasik ve retrograd yöntem ile ulaşamayan 3 hastada kontralateral ICA'ya yerleştirilen 3F/4F arteriyel uzun kılıf içerisinde mikrokateter ile geçilerek kontralateral anterior serebral arter(ACA) ve anterior kommunikan arter (AcoA) üzerinden ipsilateral ACA ve ICA'ya ulaşıldı. Sonrasında oftalmik arter kateterize edildi. (Şekil 5)



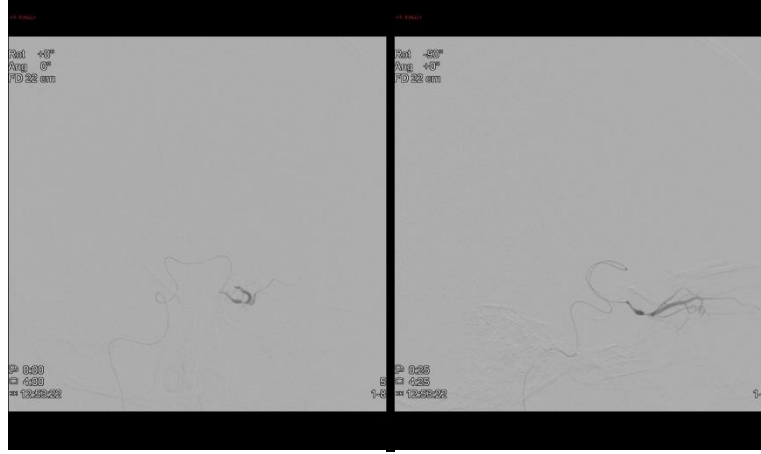
Şekil 3: İpsilateral ICA üzerinden yapılan klasik süperselektif oftalmik arter kateterizasyonuna ait lateral ve anteroposterior digital substraksiyon anjiografi görüntüsü



Şekil 4: Retrograd yaklaşımla ipsilateral PCoA üzerinden oftalmik arterin kateterizasyonuna ait lateral ve anteroposterior digital substraksiyon anjiyografi görüntüleri. Kateterin oftalmik arter giriminde yaptığı açılanma lateral görüntüde ölçülmüştür.

Tüm işlemlerde oftalmik arter kateterizasyonu sonrasında doğrulayıcı anjiyografik görüntüler alındı ve kemoteropatik ajan serum fizyolojik ile sulandırılarak 30 dakika süresince otomatik enjektör pompası kullanılarak enjekte edildi. Kemoteropatik ajan infüzyonu tamamlandıktan sonra floroskopik görüntüler alınarak oftalmik arter ve serebral dolaşım kontrol edildi. İşlem sonrasında femoral kılıf çıkarıldı ve bu bölgeye el ile kompresyon uygulanarak femoral arter hemostazı sağlandı. Hastalar anestezi aldıktan sonra 6 saat boyunca Göz Hastalıkları servisinde izlendi ve 6 saat sonunda herhangi bir ilaç reçete edilmeden taburcu edildi.

İntraarteriyel kemoterapötik ajan olarak birinci sırada melphalan kullanıldı, klinik duruma göre karboplatin uygulanması planlanan hastalarda bu kemoterapötiklerin infüzyonu melphalan sonrasında yapıldı. Melphalan dozu hastanın yaşı ve göz küresi boyutuna göre belirlendi.



Şekil 5: Kontralateral ICA üzerinden ipsilateral oftalmik arterin kateterize edildiği intraarteriyel kemoterapi tedavisine ait dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü

3.3. Hasta Değerlendirmesi ve Takibi

Her hastaya ait epidemiyolojik bilgiler (yaş, cins), tümörün lateralitesi not edildi. Retinoblastom sınıflaması ICRB'ye göre yapıldı.

İntraarteriyel kemoterapi uygulaması öncesi 1-7 gün ve İAK uygulaması sonrasında 3-4 haftalık aralıklarla hastalar değerlendirildi. Tüm hastalara detaylı oftalmolojik muayene yapıldı, indirek fundus görüntüleme ile tümör boyutu, büyüme paterni, vitreus ve/veya subretinal tohumların varlığı, subretinal sıvı, dekolman, vitreus içi hemoraji varlığı İAK öncesi ve sonrası muayenelerde detaylı olarak not edildi ve B-mod ultrasonografi yardımıyla tümör boyutları ölçüldü.

Retcam fundus görüntüleme (Massie Industries, Dublin CA, ABD) ile kayıt edildi. İAK öncesi ve sonrası alınan lokal veya sistemik tedaviler not edildi. İAK sonrası rutin kan sayımı ve rutin biyokimya parametreleri değerlendirildi. Hastaların takip süresi, göz küresinin korunup korunamaması, takip boyunca gelişen oküler veya sistemik komplikasyonlar, metastaz gelişimi ve ölüm parametreleri değerlendirildi.

4. BULGULAR

Eylül 2011 ve Eylül 2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji bölümünde takip edilen 42 hastanın 43 gözüne 95 adet süperselektif intraarteriyel kemoterapi seansı uygulandı.

6 adet hastanın tedavisine yakın zamanda başlandığı için bu hastalar, klinik olarak değerlendirilmemiştir. Diğer 36 hasta klinik olarak değerlendirilmiş, intraarteriyel kemoterapi tedavi sonuçları incelenmiştir.

Tüm hastalara uygulanan tüm seanslar ise, oftalmik arterin kateterizasyon süresi, oftalmik artere ulaşma yöntemi (klasik/retrograd), oftalmik arterin çapı, işlem sonrasında vasküler komplikasyonun olup olmaması gibi parametrelerle nöroradyolojik bulgular değerlendirildi. (Şekil 6)



Şekil 6: ICA ile oftalmik arter arasındaki açının ölçülmesi

Klinik olarak değerlendirilen 36 hastanın 22'sine intraarteriyel kemoterapi, primer olarak uygulandı (Grup 1) ve kalan 14 hastanın 15 gözüne ise sekonder tedavi (Grup 2) olarak sistemik kemoterapi sonrası uygulandı.

Grup 1'deki tüm hastalarda unilateral retinoblastom izlendi, Grup 2'de 14 hastanın 7'sinde (%50) bilateral retinoblastom mevcuttu ve bunların 3'ü (%21) herediter olgulardı. Grup 1'deki 21 hastanın 11'i kız (%50) 11'i erkek (%50) idi. Ortalama takip süresi 24.8 aydı.

Grup 2'deki 14 hastanın 6'sı kız (%43), 8'i erkek (%57) idi.

Grup 1'de tedavi sırasında en küçük hasta 6 aylık, en büyük hasta 98 aylık (ortalama 28.7 ay, medyan 20 ay) Grup 2'de tedavi sırasında en küçük hasta 20 günlük, en büyük hasta 82 aylık (ortalama 15.7 ay, medyan 9 ay). Ortalama takip süresi 20.4 aydı. (Tablo 3)

Tablo 3: Hastaların yaşa göre dağılımı

	0-6 ay	6-12 ay	12-36 ay	➤ 36 ay
Grup 1	1	6	10	4
Grup 2	8	1	4	1

ICRB sınıflamasına göre Grup 1'de hastaların %9'u (n=2) grup B, %27'i (n=6) grup C, %46'si (n=10) grup D, %18'i (n=4) grup E olarak sınıflandırıldı.

ICRB sınıflamasına göre sistemik kemoterapi almadan önceki sınıflandırmaya göre Grup 2'de gözlerin %27'si (n=4) grup B, %27'si (n=4) grup C, %27'si (n=4) grup D, %20'si (n=3) grup E idi.

36 hastanın 22 si grup 1'di. Bu hastaların 22 gözüne toplamda 57 girişim yapıldı. Kemoteröpatik ajan olarak hastaların tümüne (22 göz, %100) melphalan verildi, ayrıca 5 hastaya (%23) ek olarak karboplatin verildi.(Tablo 4.)

Tablo 4: Kullanılan Kemoterapötik Ajanlar

Kemoterapötik	Grup 1 (işlem sayısı)	Grup 2 (işlem sayısı)
Melphalan	45	27
Melphalan+ Karboplatin	12	-
Toplam	57	27

Çalışmamızda sekonder olarak tedavi edilen (Grup 2) 14 hastanın 15 gözüne (bir hasta bilateral olarak tedavi edildi) toplamda 27 seans İAK uygulandı. Tüm girişimlerde kemoteröpatik ajan olarak sadece melphalan (%100) kullanıldı. 14 hastanın 7'sinde bilateral retinoblastom söz konusuydu. (Tablo 5)

Tablo 5: Yaş Gruplarına Göre Kullanılan Kemoterapötik Ajanlar ve Dozları

İlaç	0-12 ay	12-24 ay	>24ay
Melphalan	3 mg	5 mg	7.5 mg
Karboplatin	-	30 mg	30 mg

42 hastaya yapılan 95 süperselektif intraarteriyel kemoterapi seansı nöroradyolojik yaklaşımla değerlendirildi. Shapiro-Wilk testi ile oftalmik arterin kateterizasyon süresi, oftalmik arter çapı, oftalmik arter çapının ipsilateral ICA çapına oranı, oftalmik arterin ICA ile yaptığı açı gibi parametrelerin normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildi. Buna göre bu değerlerin normal dağılım göstermediği tespit edildi. (Tablo 6)

Oftalmik arter çaplarının median değeri 1.34 mm(minimum 0.87, maksimum 2.51), oftalmik arter proksimalinin çapı/ICA oftalmik segmenti çapı oranlarının median değeri 0.26(minimum 0.14, maksimum 0.43), oftalmik arterin ICA oftalmik segmenti ile yaptığı açılarının median değeri 63 derece(minimum 38, maksimum 136) idi. (Tablo 7)

Tablo 6: Normalite testleri

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kateterizasyon süresi	.204	73	.000	.819	73	.000
Oftalmik arter çapı (mm)	.115	73	.018	.917	73	.000
Oftalmik arter çapı/ICA çapı	.115	73	.017	.960	73	.022
Oftalmik arter açısı	.128	73	.005	.871	73	.000
Retrograd yaklaşımda kateterin yaptığı açı	.121	73	.010	.691	73	.000

a. Lilliefors Significance correction

Tüm işlemlerin sürelerinin median değeri 1001 sn olup minimum değer 300sn, maksimum değer 5350 sn idi. (Tablo 7)

Tablo 7: Süperselektif intraarteriyel kemoterapi seanslarına ait parametrelerin median, minimum- maksimum değerleri

	Median	Maksimum	% 75	%25	Minimum
Kateterizasyon süresi	1001	5350	1723	573	300
Klasik yöntemde kateterizasyon süresi	1521	4601	1815	680	357
Retrograd yöntemde kateterizasyon süresi	705	2736	1139	536	300
Oftalmik arter çapı (mm)	1.34	2.51	1.61	1.15	0.87
Oftalmik arter çapı/ICA çapı	0.26	0.43	0.31	0.21	0.14
Oftalmik arter açısı	63	136	78	46	38
Retrograd yöntemde kateterin yaptığı açı	145	172	156	135	120

Oftalmik artere ulaşmak için klasik ipsilateral ICA üzerinden ve retrograd yaklaşım olmak üzere başlıca 2 yöntem kullanıldı. Seansların çoğunda oftalmik arter sadece ipsilateral ICA üzerinden veya sadece retrograd yaklaşım ile PCoA üzerinden kateterize edilebildi.

Klasik yöntemde başarısız olunan 8 seansta retrograd yaklaşımla PCoA kullanılarak kateterizasyon gerçekleştirildi, retrograd yöntemde başarısız olunan 3 seansta ise klasik yol kullanılarak kateterizasyon gerçekleştirildi.

3 seansta ise klasik veya retrograd yöntemin başarısız olması nedeniyle alternatif bir yol olarak kontralateral ICA kullanıldı, anterior kommunikan arter üzerinden ipsilateral ICA'ya ulaşıldı ve ipsilateral oftalmik arter kateterizasyonu gerçekleştirildi.

Bir hastada ise oftalmik arter kateterizasyonu sonrası meningooftalmik kollateral tespit edildi, verilen kontrast maddenin göz küresinden çok meningeal arterlere

dağıldığı izlendi, bu nedenle öncelikle bu kollateral koil ile kapatıldı. Sonrasında oftalmik arter kateterizasyonu tekrar gerçekleştirildi. (Şekil 7)

İpsilateral ICA üzerinden sadece klasik ipsilateral ICA yöntem kullanılarak oftalmik artere ulaşılan 19 işlemde oftalmik arterin kateterizasyon sürelerinin medianı 1521 sn (minimum 357, maksimum 4601) idi. Oftalmik arterin ipsilateral/kontralateral vertebral üzerinden, posterior kommünikan arter yoluyla retrograd olarak kateterize edildiği 61 işlemde kateterizasyon sürelerinin medianı 705 sn (minimum 300, maksimum 2736) idi. (tablo 7)



Şekil 7: Retinoblastom nedeniyle intraarteriyel kemoterapi uygulanacak hastada oftalmik artere kontrast geçişini engelleyen meningooftalmik kollateral tespit edildi. Bu nedenle öncelikle bu kollateral koil ile kapatıldı.

Kullanılan yöntemin (klasik/retrograd) oftalmik arter kateterizasyon süresini etkileyip etkilemediğini araştırmak amacıyla, tüm işlemler arasından sadece tek bir yol kullanılarak kateterizasyon gerçekleştirilen işlemler seçildi. Oftalmik artere ulaşmak için kullanılan yöntemlere göre kateterizasyon süreleri Mann-Whitney U testleri ile değerlendirildi. Buna göre retrograd yöntem kullanılarak yapılan kateterizasyon işlemlerinin süreleri, klasik kullanılarak yapılan kateterizasyon işlemlerinin sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p<0.05$)

Oftalmik arter kateterizasyon süresi ile aralarında korelasyon bulunan parametreleri saptamak amacıyla yine sadece klasik ipsilateral ICA veya sadece retrograd yöntemi kullanılarak oftalmik arter kateterize edilen intraarteriyel kemoterapi işlemleri seçildi. Bu işlemlerdeki oftalmik arter kateterizasyon süreleri ile anterograd veya retrograd yoldan oftalmik artere ulaşmak için kateterin yaptığı açılar, oftalmik arter çapları, oftalmik arter çaplarının ICA'nın oftalmik segmentinin çaplarına oranları arasındaki korelasyon Spearman testi ile değerlendirildi. Kateterizasyon süresi ile oftalmik arter çapı, oftalmik arter çapının ICA'nın oftalmik segmentinin çapı oranı arasında korelasyon saptanmadı. Kateterizasyon süresi ile oftalmik artere ulaşmak için kateterin yapmış olduğu açı arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r = -0.309$, $p = 0.005$)

İntraarteriyel kemoterapi uygulanan 42 hastanın 6'sında oftalmik arterin kateterize edilip işlem gerçekleştirildikten sonra oklüzyon gelişti. Bu hastalarda en az 2 kez intraarteriyel kemoterapi seansı verilmiş sonrasında oklüzyon gelişmişti. Bu nedenle en az 2 intraarteriyel kemoterapi yapılan olgular seçilerek bu olgulardaki oftalmik arter çapları ve oftalmik arter çaplarının ipsilateral ICA çaplarına oranları ile oklüzyon olan hastalardaki oftalmik arter çapları ve oftalmik arter çaplarının ipsilateral ICA çaplarına oranları Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Bu iki gruptaki oftalmik arter çapları ve oftalmik arter çaplarının ipsilateral ICA çaplarına oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Hastalara uygulanan işlemlerin sonuçları ve komplikasyonları klinik olarak değerlendirildiğinde Grup 1'deki 22 hastanın hepsinde retinoblastom unilateraldi. Bu hastaların ortalama takip süresi 32.5 aydı (minimum 5 ay-maksimum 75 ay). Takiplerinde diğer gözde retinoblastom izlenmedi. Hastalar intraarteriyel kemoterapi uygulama işleminden 1-7 gün önce ve işlem sonrası 3-4. haftalarda genel anestezi altında muayene edildi. İAK uygulanması sonrasında tümör regresyonu regresyon paterni değerlendirildi ve gelişebilecek komplikasyonlar açısından detaylı fundus muayenesi yapılarak fundus resimleri çizildi ve Retcam (Massie Industries, Dublin CA, ABD) ile kayıt altına alındı.

Grup 1 veya Grup 2'deki hiçbir hastada İAK sonrası sekonder tümör gelişimi, pinealoblastom, sekonder lösemi, nöbet, anafilaktik reaksiyon, nötropeni, metastaz ve ölüm gözlenmedi.

Grup 1’de toplam 57 oftalmik arter kateterizasyonu yapıldı. 1 girişimde (%1.7) inme, 1 girişimde (%1.7) blue toe sendromu, 3 girişimde (%5.3) oftalmik arter oklüzyonu gelişti. Orbital komplikasyon olarak girişimlerin 6’sında (%10.5) ptozis, 5’inde (%8.8) ekstraoküler kaslarda hareket kısıtlılığı ve 6’sında (%10.5) alında geçici hiperpigmentasyon görüldü.

Grup 1’de 2 hastaya İAK tedavisi sonrası sistemik kemoterapi verilmek zorunda kalındı, bu hastalardan biri grup C hastalık olup İAK tedavisinde vasküler komplikasyon riski nedeni ile sistemik kemoterapi ile tedaviye devam kararı alındı. Diğer hastada ise grup E olup İAK tedavisi sonrası VIH gelişmesi ve şüpheli yeni lezyon bulunması nedeniyle sistemik kemoterapi verildi ancak bu hastada daha sonra enükleasyon uygulandı.

Tablo 8: Primer İntraarteriyel Kemoterapi alan Hastalarda Komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta Sayısı (%)	Girişim Yüzdesi (%)
Majör Vasküler Komplikasyon (inme)	1(%4.5)	%1.7
İntraoküler Komplikasyonlar	0	0
Carotis İnterna Oklüzyonu	4 (%18.1)	%7
Oftalmik Arter Oklüzyonu	3 (%13.6)	%5.3
Diffüz Koryoretinal Atrofi	2 (%9.1)	%3.5
Lokalize Koryoretinal Atrofi	4 (%18.1)	%7
Vitreus Hemorajisi	7 (%31.8)	%12.3
Retina Dekolmanı		
Orbital Komplikasyonlar		
Ptozis	6 (%27.3)	%10.5
Alında	6 (%27.3)	%10.5
Hiperpigmentasyon	5 (%22.7)	%8.8
Extraoküler Kas Hareket Kısıtlılığı		

Grup 1’de hastaların 1’inde işlem sonrası 3. gün major vasküler komplikasyon (inme) gelişti. Bir hastada başarıyla uygulanan 3 İAK girişiminden sonuncusundan bir gün sonra sol ayak başparmağında mavi renk değişimi ve ağrı olan hasta kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan alt ekstremité Doppler ultrasonografisinde ayak bileği distaline kadar incelenen arterlerde renk kodlaması tabii idi, major arterlerde oklüzyon saptanmadı. Pediyatrik hemotoloji ve kardiyovasküler cerrahi konsültasyonu yapılan hastaya ‘blue-toe sendromu’ tanısı konuldu ve hasta düşük molekül ağırlıklı heparin sodium ve oral aspirin (40mg/gün) tedavisi verildi. 10 gün içerisinde hastanın bulguları tamamen düzeldi.

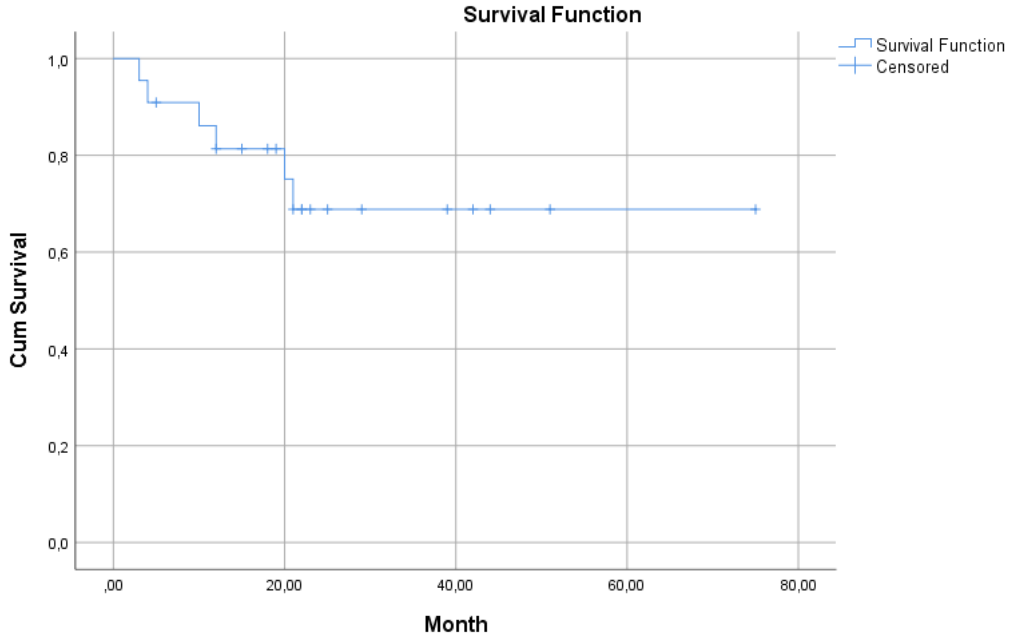
Grup 1’deki 57 İAK girişiminin 4’ünde (%7) oftalmik arter oklüzyonu gelişti. Grup 1’de 13 hastada (%59) takiplerde tümör nüksü saptandı. 5 gözde (%38.4) vitreus tohumları, 6 gözde (%46) subretinal tohumlar, 6 gözde (%46) yeni tümör şeklinde ve 1 gözde (%7.6) ana tümörde nüks izlendi. (Bazı hastalarda birden fazla tipte nüks izlendi)

Nüks tedavisi olarak lokal kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve intravitreal kemoteröpatik ajan (melphalan ve/veya topotekan), subkonjoktival karboplatin yapıldı.

7 gözde (%31.8) retina dekolmanı gelişti, bunların 3’ü kısmi 4’ü total dekolman şeklindeydi.

Primer olarak intraarteriyel kemoterapi tedavisi uygulanan 22 gözün 16’sında (%72.7) göz enükleasyondan kurtarıldı. Enükleasyona kadar geçen süre ortalaması 40.39 ± 5.99 aydır. Grup B hastalarda glob kurtarma oranı %100, grup C hastalarda %100, grup D hastalarda %70 ve grup E hastalarda %25 olarak bulundu.

Toplamda enükleee edilen 6 gözden 1’inde oftalmik arter tıkanıklığı olması nedeniyle İAK denenmiş ancak başarılı olunamaması nedeniyle enükleee edilmişti. Enükleee edilen gözlerden 4’ünde total retina dekolmanı mevcuttu. 1 göz oftalmik arter oklüzyonu olduğundan görme beklentisi olmadığı için ve maksimum tedaviye rağmen rekürren vitreus tohumları olması nedeniyle, 1 göz de vitreus içi hemoraji nedeniyle optimal değerlendirme yapılamadığı ve şüpheli yeni lezyon bulunduğu için enükleee edildi.



Grafik 1: Primer olarak İAK alan grupta Glob Korunma Kaplan Meier Analizi

Kaplan Meier sağkalım analizi ile hesaplandığında primer olarak intraarteriyel kemoterapi uygulanan grupta kümülatif glob kurtarma oranları sırasıyla 6.ayda %90.1; 12 ayda % 80 ve 24.ayda %58 olarak saptanmıştır.

Sekonder intraarteriyel kemoterapi alan 14 hastanın tamamı daha önce sistemik kemoterapi almıştı, hiçbir hastaya daha önce EBRT uygulanmamıştı. Hastalardan 1 tanesine bilateral olarak İAK uygulaması yapıldı. 4 gözde sistemik kemoterapiye rağmen diffüz subretinal tohumların olması, 6 gözde yeni tümör izlenmesi, 8 gözde de ana tümörde sistemik kemoterapiyle yeterince kontrol sağlanamaması ve ana tümörün progresyon göstermesi nedeniyle İAK tedavisi verildi. İAK tedavisi kararı verilmesinde bazı hastalarda birden fazla etken rol oynamıştır.

Tablo 9: Sekonder İntraarteriyel Kemoterapi alan Hastalarda Komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta Sayısı (%)	Girişim Yüzdesi (%)
Major Vasküler Komplikasyon (inme)	0	0
İntraoküler Komplikasyonlar		
Carotis İnterna Oklüzyonu	0	0
Oftalmik Arter Oklüzyonu	2 (%14.3)	%7.4
Diffüz Koryoretinal Atrofi	2 (%14.3)	%7.4
Lokalize Koryoretinal Atrofi	0	0
Vitreus Hemorajisi	5 (%35.7)	%18.5
Retina Dekolmanı	0	0
Orbital Komplikasyonlar		
Ptozis	3 (%21.4)	%11.1
Alında Hiperpigmentasyon	0	0
Extraoküler Kas Hareket Kısıtlılığı	2 (%14.3)	%7.4

Grup 2’de toplamda 27 intraarteriyel kemoterapi işlemi gerçekleştirildi. Hiçbir hastada major vasküler komplikasyon izlenmedi. 2 girişimde oftalmik arter oklüzyonu gelişti (%7.4). Girişim sonrasında 3 girişimde (%11.1) ptozis ve 2 girişimde (%7.4) ekstraoküler kas hareket kısıtlılığı görüldü.

İAK sonrası 35 girişimde (%18.5) VİH gelişti, hiçbir hastada retina dekolmanı gelişmedi.

Sekonder olarak intraarteriyel kemoterapi tedavisi alan hastalar ortalama 19.9 ay (minimum 7 ay, maksimum 53 ay) takip edildi. Bu 14 hastanın 15 gözünden sadece 1’i enükle edildi ve bir göz fitizise gitti. Grup 2’deki hastalarda glob koruma oranı %86 olarak hesaplanmıştır. ICRB Grup E olan 1 göz rekürren subretinal tohumlar ve yeni tümör gelişmesi nedeniyle enükle edildi, bilateral retinoblastom olan ve her iki gözüne de İAK tedavisi uygulanan hastanın bir gözü tedavi sonrası fitizise gitti, bu gözde oftalmik arter kateterizasyonu sonrası oftalmik arter tıkanıklığı gelişmişti.

Tablo 10: Glob kurtarma oranları

Evre	Grup 1	Grup 2
B	% 100 (n=2)	% 100 (n=4)
C	% 100 (n=6)	% 75 (n=3)
D	% 70 (n=7)	% 100 (n=4)
E	% 25 (n=1)	% 66 (n=2)
Toplam	%72.7 (n=16)	%86.6 (n=13)



5. TARTIŞMA

Retinoblastom çocukluk çağının en sık görülen malign göz içi tümörüdür. 1900'li yılların başında %100 ölümcül olarak değerlendirilirken; günümüzde tedavi edilebilir hastalıklar grubunda görülmeye başlanmıştır. Unilateral retinoblastom tedavisinde uzun yıllar enükleasyon standart tedavi olarak kabul edilmiş ve uygulanmıştır, zamanla EBRT yaygınlaşmaya başlamıştır. Ancak EBRT tedavisinin yan etkileri nedeniyle RT kullanım oranı giderek azalmıştır. (17) 1990'lı yıllarda sistemik KT'nin, 2008 sonrası İAK'nin primer tedavi olarak kullanımına başlanması, hasta ve göz sağkalımındaki anlamlı artışın temel nedenini oluşturmaktadır.(26) Günümüzde retinoblastom tedavisinde glob koruyucu tedaviler sistemik kemoterapi, radyoterapi (eksternal ve brakiterapi), intraarteriyel kemoterapi, termoterapi, kriyoterapi ve laser fotokoagülasyonu içerir. Retinoblastom tedavisi erken evre vitreus tohumları bulunmayan tümörler için göz koruyucu lokal tedaviler kriyoterapi, laser fotokoagülasyon, plak brakiterapiyi içerir, daha ileri evre tümörlerin kontrolünde ise EBRT veya sistemik kemoterapi kullanılmaktadır.

İleri evre retinoblastomda en eski göz koruyucu tedavi yöntemi EBRT'dir. Ancak radyasyonun indüklediği sekonder malignite gelişimi, uzun dönem oküler toksisite ve yüz deformiteler gibi komplikasyonları bulunmaktadır. Göz koruma amaçlı yapılan en eski tedavi olan EBTR ile göz korunma oranı ileri evre (RE grup Vb) hastaların 10 yıllık takibinde sadece %53.4'tü, fakat hastaların %52.4'ünde ciddi yan etkiler (katarakt, radyasyon retinopatisi, vitreus hemorajisi, radyasyon optik nöropatisi ve yüz kemik hipoplazileri gibi) oluşmaktaydı (26). EBRT ayrıca herediter retinoblastomu hastalara uygulandığında göz dışı sekonder malignite (sarkom) gelişimi riskini de arttırmaktadır .

1990'lardan itibaren retinoblastomda EBRT yerine ilk basamak tedavi olarak intravenöz kemoterapi kullanılmaya başlanmıştır. Güncel tedavide sistemik kemoterapi için 6-9 ay boyunca aylık etoposid fosfat, karboplatin, vinkristin sülfat kombinasyonu kullanılmaktadır ve gereklilik halinde lokal oftalmolojik tedavilerle kombine edilmektedir.

Sistemik kemoterapi komplikasyonları arasında kusma-bulantı, saç kaybı, kan transfüzyonu gerektirebilen miyelosupresyon, fırsatçı enfeksiyon gelişimi bulunmaktadır. Uzun dönem riskler arasında yüksek doz karboplatine bağlı ototoksisite, etoposide bağlı akut myeloid lösemi bulunmaktadır.

Retinoblastomun santral sinir sistemi metastazı gibi trilateral retinoblastomun da prognozu kötüdür. Bu gruptaki hastalarda da sistemik kemoterapi intrakranial nöroblastik malignensileri önlemektedir (47).

Erken evre retinoblastomlar için göz koruyucu kriyoterapi, laser fotokoagülasyon, plak brakiterapi gibi lokal tedaviler kullanılabilir. Ancak lokal tedavilerle ileri evre hastalığın kontrolü sağlanamamaktadır.

İntraarteriyel kemoterapinin güncel tedavide kullanılmaya başlanmasıyla sistemik kemoterapi ve EBRT'nin yan etkilerinden kaçınılarak retinoblastomun kontrolü sağlanabilmiş, hastalarda globun ve görmenin korunabilmesi hedeflenmiştir. Son yıllarda ileri evre retinoblastom hastalarında intraarteriyel kemoterapi tedavisi güvenli ve etkili bir yol olarak kullanılmaktadır. Dünya çapındaki retinoblastom tedavi merkezlerinin %74'ünün ileri evre tek taraflı retinoblastom için ilk tedavi protokolü olarak intraarteriyel kemoterapiyi kullanmaktadır (53). İntraarteriyel kemoterapi sayesinde daha yüksek konsantrasyonda kemoteröpatik ajan doğrudan tümör yatağına verilebilmektedir.

Retinoblastomda intraarteriyel kemoterapi kullanımı ilk olarak 1955 yılında Reese ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Reese ve arkadaşları internal karotid arterin direkt kateterizasyonu yoluyla trietilenmelamin ve X-ışının birlikte uygulayarak retinoblastomun tedavisini amaçlamışlardır (24). 1966 yılında Kiribuchi frontal veya supraorbital arter yoluyla 5-florourasil infüzyonu uygulayarak tatmin edici bir tümör cevabı elde etmiştir (25). 2004 yılında Yamane ve Kaneko tarafından daha önce yapılan yaklaşımları gözden geçirilerek "selektif oftalmik arter infüzyonu" tekniğini geliştirilmiştir. Bu teknikte balon kateter ICA'da oftalmik arter girişinin distalinde şişirilerek kemoterapötik ajanların distale gitmesi önlenerek oftalmik artere yönlmesi sağlanır (26).

2008 yılında ise Abramson ve arkadaşları oftalmik arterin mikrokateter yardımıyla direkt kateterizasyonunu gerçekleştirmişler ve bu tekniğe "süperselektif

intraarteriyel kemoterapi” adını vermişlerdir. (26) Bu çalışmalarla birlikte intraarteriyel kemoterapi göz içi retinoblastomu olan çocuklarda hızlı, güvenilir, verimli bir sonuç alınacak şekilde uygulanabilir hale gelmiştir. İntraarteriyel kemoterapi tekniği tek veya çift taraflı retinoblastomlarda primer tedavi olarak uygulanabilir. Ayrıca diğer tedavilerle başarılı olunamayan retinoblastom olgularında da sekonder tedavi olarak kullanılabilir.

Süperselektif intraarteriyel kemoterapi tekniğinde ipsilateral ICA’ya yerleştirilen kateter içerisinden gönderilen mikrokater oftalmik arter ostiumuna yerleştirilir. Ancak oftalmik arter bazen, ICA’dan dar açılı ile ayrıldığı olgularda olduğu gibi, bu yaklaşımla oftalmik arterin kateterizasyonunda bir kısım zorlukları bulunmakta, bazı vakalarda kateterizasyon mümkün olmamaktadır. (100-103) Oftalmik arterin kateterize edilemediği bu gibi durumlarda Bertelli ve ark tarafından 2 alternatif teknik uygulanabileceği belirtilmiştir. İlk teknik orta meningeal arterin süperselektif kateterizasyonudur. Bu yöntemde meningeal arter ile oftalmik arter arasındaki kollateral damarlar sayesinde orbitada yeterli miktarda koroidal boyanma gözlenebilmektedir. Bu tekniğin mümkün olmadığı durumlarda ise, 2. bir alternatif balon kateter ICA’da oftalmik arter çıkımının distalinde şişirilerek selektif intraarteriyel kemoterapi yöntemiyle tedavi gerçekleştirilebilir. (100-103)

Ayrıca orta meningeal arter kateterize edilerek gerçekleştirilen tedaviler, oftalmik arter kateterize edilerek gerçekleştirilen tedaviler kadar başarılı bulunmuştur.

Sağlam ve ark ise neonatal dönemde ve çocukluk çağında ACoA ve PCoA’nın genellikle patent olduğunu belirterek, oftalmik arterin kateterizasyonu için ipsilateral ICA yoluyla gerçekleştirilen klasik anterolateral yaklaşımın yanında, ipsilateral veya kontralateral vertebral arter üzerinden, ipsilateral PCoA yoluyla ICA’ya ve oftalmik artere ulaşmanın mümkün olduğunu belirtmişlerdir.(104) Çalışmalarında, bu şekilde retrograd yaklaşımla gerçekleştirilen intraarteriyel kemoterapilerdeki floroskopi süresi (ortalama:7.5 dk), klasik ipsilateral ICA üzerinden gerçekleştirilen intraarteriyel kemoterapilerdeki floroskopi süresinden (ortalama:21.5 dk) daha kısa olarak hesaplanmıştır. Sağlam ve ark çalışmalarında ayrıca, kontralateral ICA üzerinden ACoA yoluyla, ipsilateral ICA ve oftalmik arterin kateterizasyonunun mümkün olabileceğini belirtmişler ve uygulamışlardır.

Bizim çalışmamızda oftalmik artere ulaşmak için klasik ipsilateral ICA üzerinden ve retrograd yaklaşım olmak üzere başlıca 2 yöntem kullanıldı. Seansların çoğunda oftalmik arter sadece ipsilateral ICA üzerinden veya sadece retrograd yaklaşım ile PCoA üzerinden kateterize edilebildi. Klasik yöntemde başarısız olunan 8 seansta retrograd yaklaşımla PCoA kullanılarak kateterizasyon gerçekleştirildi, retrograd yöntemde başarısız olunan 3 seansta ise klasik yol kullanılarak kateterizasyon gerçekleştirildi. 3 seansta ise klasik veya retrograd yöntemin başarısız olması nedeniyle alternatif bir yol olarak kontralateral ICA kullanıldı, anterior kommunikan arter üzerinden ipsilateral ICA'ya ulaşıldı ve ipsilateral oftalmik arter kateterizasyonu gerçekleştirildi.

İpsilateral ICA üzerinden sadece klasik ipsilateral ICA yöntem kullanılarak oftalmik artere ulaşılan 19 işlemde, oftalmik arterin kateterizasyon sürelerinin medianı 1521 sn (minimum 357, maksimum 4601) idi. Oftalmik arterin ipsilateral/kontralateral vertebral üzerinden, posterior kommunikan arter yoluyla retrograd olarak kateterize edildiği 61 işlemde kateterizasyon sürelerinin medianı 705 sn (minimum 300, maksimum 2736) idi.

Retrograd yöntem kullanılarak yapılan kateterizasyon işlemlerinin süreleri, klasik yol kullanılarak yapılan kateterizasyon işlemlerinin sürelerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. ($p < 0.05$)

Kateterizasyon süresi ile oftalmik arter çapı, oftalmik arter çapının ICA'nın oftalmik segmentinin çapı oranı arasında korelasyon saptanmadı. Kateterizasyon süresi ile oftalmik artere ulaşmak için kateterin yapmış olduğu açı arasında istatistiksel olarak anlamlı olan zayıf negatif korelasyon bulundu. ($r = -0.309$, $p = 0.005$)

İntraarteriyel kemoterapi uygulanan 42 hastanın 6'sında oftalmik arterin kateterize edilip işlem gerçekleştirildikten sonra oklüzyon gelişti. Oklüzyon gelişen hastalardaki oftalmik arter çapları ve oftalmik arter çaplarının ipsilateral ICA çaplarına oranları ile, oklüzyon gelişmeyen hastalardaki oftalmik arter çapları ve oftalmik arter çaplarının ipsilateral ICA çaplarına oranları arasında anlamlı fark saptanmadı. Oftalmik arter oklüzyonunun kateterizasyona sekonder mi olduğu, yoksa ilaca bağlı bir toksisite nedeniyle mi geliştiği tespit edilememiştir. Bunun yanında her işlem sonrası yapılan floroskopide oftalmik arterin açık olduğunun gösterilmesi muhtemel bu görünümün ilaç

toksisitesine ikincil olabileceği savını da destekler nitelikte olup bu konuda daha detaylı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Retinoblastomun intraarteriyel tedavisinde kullanılan melphalan kültürdeki insan retinoblastom hücreleri üzerine etkili bulunmuştur, yarı ömrü 1,5 saattir. Melphalanın yüksek miyelosupresif etkisi nedeniyle intravenöz kullanılamamaktadır. Ancak intraarteriyel kemoterapide düşük doz kullandığından ciddi miyelosüpresif etkisi bulunmamaktadır. Melphalanın intravenöz kemoterapi protokollerinde kullanılmıyor olması intravenöz kemoterapi almış ancak yeterli tümör kontrolü sağlanamadığı için intraarteriyel tedaviye geçilen hastalarda ilaca karşı gelişebilecek direnç durumuna karşı da bir avantajdır.

Yoğun vitreus tohumları olan ve ileri evre retinoblastomda melphelana ek olarak İAK sırasında topotekan verilebilir (109). Ayrıca karboplatin de retinoblastom üzerine etkisi sistemik kemoterapi ile gösterilen bir kemoterapötik ajandır ve İAK tedavisinde ikinci ajan olarak kullanılmaktadır.

Biz çalışmamızda tümörün durumu ve hastanın yaşını da değerlendirerek 4 hastada melphalan ile kombine olarak karboplatin enjeksiyonu da yaptık. Shields et al karboplatinin oftalmik damarlarda skleroza yol açtığını belirtmişlerdir (56). Bilateral retinoblastom olgularında karboplatinin, melphalanın kümülatif dozunu azaltmak için ve melphalan-topotekan kombinasyonunun başarısız olduğu tümörlerde kullanılması önerilmiştir (45). Çalışmamızda melphalan + karboplatin kombinasyonu şeklinde intraarteriyel kemoterapi tedavisi verilen hastalardan hiç birinde oftalmik arter ilişkili komplikasyon izlenmemiştir.

Suzuki ve ark. İAK sonrası 5, 10 ve 15. yıllarda melphalan ve görüntüleme sırasında verilen radyasyon dozunun ikincil neoplazi gelişme insidansını artırmadığını belirtmiş ancak bunu doğrulamak için daha uzun süreli takiplere ihtiyaç olduğunu ifade etmişlerdir (57). Mahajan ve ark. İAK tedavisi esnasında floroskopi nedeniyle oluşan radyasyon toksisitesini araştırmış ve 3 seans intraarteriyel kemoterapi sonrasında oluşan kümülatif dozun deri, kemik, beyin, göz, lens, tiroid gland için sırasıyla 150 mGy, 120 mGy, 75 mGy, 150 mGy, 150 mGy, 150 mGy ve 5 mGy olduğunu tespit etmişlerdir. Digital substraksiyon anjiyografi tekniği kullanıldığında ise dozların 5 kat daha fazla olabileceğini ifade etmişlerdir. Belirlenen bu dozların ölümcül kanser riskinde %1'lik

bir artış yapabileceğini ve bu riskin retinoblastom hastalarında daha da yüksek olabileceğini belirtilmiştir (58). Bizim çalışmamızda primer veya sekonder olarak tedavi edilen her iki grupta da ikincil malignite gelişimine rastlanmamıştır ancak daha detaylı bir analizde bulunmak için daha uzun süreli takibe ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.

Shields et al. intraarteriyel kemoterapi sonrası ICRB sınıflamasına göre glob korunma oranlarını grup B hastalarda %100, grup C hastalarda %100, grup D hastalarda %94 ve grup E hastalarda %36 olarak bulmuşlardır. İAK'nin sekonder olarak uygulandığı olgularda ise glob kurtarma oranını %62 olarak hesaplamışlardır (43). Tuncer ve ark. grup D ve E olan 24 göze uyguladığı primer İAK tedavisi sonrası glob kurtarma yüzdelerini ilk 6 ayda %83.3, 1. yılda %69.1 ve 2. yılda %62.9 olarak bulmuşlardır (110).

Çalışmamızda intraarteriyel kemoterapinin primer olarak uygulandığı Grup B hastalarda glob kurtarma oranı %100, grup C hastalarda %100, grup D hastalarda %70, grup E hastalarda %25 olarak hesaplanmıştır. Kaplan Meier sağkalım analizi ile hesaplandığında primer olarak intraarteriyel kemoterapi uygulanan grupta kümülatif glob kurtarma oranları sırasıyla 6. ayda %95.5; 12 ayda % 66,8 ve 24.ayda %59,7 olarak saptanmıştır.

İntraarteriyel kemoterapi tedavisiyle vitreus ve subretinal tohumların etkili kontrolü her zaman sağlanamamaktadır, bu gibi durumlarda intravitreal kemoteröpatik ajan (melphalan) enjeksiyonu vitreus tohumlarının kontrolü için etkili bir yöntemdir.

İkincil tedavi olarak verilen İAK tedavisinde glob kurtarma oranı ise %86.6 olarak hesaplanmıştır. İntraarteriyel kemoterapinin sekonder olarak uygulandığı Grup B hastalarda glob kurtarma oranı %100, grup C hastalarda %75, grup D hastalarda %100, grup E hastalarda %66 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda grup E tümörlerdeki enükleasyon kriterleri vitre içi veya ortam opasitesi nedeni ile intra oküler tümörün takibinin yeterince yapılamaması olup bu hastaların enükleasyon materyalleri incelendiğinde canlı tümör hücresi görülmemiştir . Bu da ileri evre büyük retinoblastom hastalarında vasküler ve benzeri komplikasyon oranlarının da yüksek olabileceğini düşündürmüştür. Grup E hastalarda glob kurtarma oranının düşük olmasının bir diğer nedeni olarak çalışma grubundaki hasta sayısının az olması da düşünülmektedir.

Çalışmamızın sınırlamaları; çalışmanın geriye dönük olması, hasta sayısının görece olarak az olması, oftalmik arter kateterizasyon süresi hesaplanırken, anestezi uygulamasının her çocukta standart bir sürede gerçekleşmemesi nedeniyle kaybedilen zamanın ayrıca hesaplanamamasıdır.

.



6. SONUÇ

Sonuç olarak retinoblastom olgularında süperselektif intraarteriyel kemoterapi tedavisi globun korunması için oldukça etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir. İntraarteriyel kemoterapi ile sistemik kemoterapinin ve EBRT'nin sebep olduğu yan etkilerden kaçınmak mümkün olmuştur.

Oftalmik arterin kateterizasyonu için PCoA üzerinden retrograd yaklaşım güvenli ve efektif bir yöntemdir. Kateterizasyon için harcanan sürenin daha kısa olması, dolayısıyla daha az floroskopi zamanı ve hastanın daha az radyasyona maruz kalması tekniğin en önemli avantajlarıdır. Ancak sonuçların daha detaylı irdelenebilmesi için daha uzun süreli ve daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, et al. Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist* 2007;12(10):1237-46. doi: 10.1634/theoncologist.12-10-1237
2. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, et al. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:31. doi: 10.1186/1750-1172-1-31
3. Temming P, Arendt M, Viehmann A, et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in heritable retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64(1):71-80. doi: 10.1002/pbc.26193
4. Wong JR, Morton LM, Tucker MA, et al. Risk of subsequent malignant neoplasms in long-term hereditary retinoblastoma survivors after chemotherapy and radiotherapy. *J Clin Oncol* 2014;32(29):3284-90. doi: 10.1200/JCO.2013.54.7844
5. Yuan S, Friedman DL, Daniels AB. Evolution of chemotherapy approaches for the treatment of intraocular retinoblastoma: A comprehensive review. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57(1):117-28. doi: 10.1097/IIO.0000000000000155
6. Yanik O, Gunduz K, Yavuz K, et al. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol* 2015;45(6):259-67. doi: 10.4274/tjo.06888
7. Narang S, Mashayekhi A, Rudich D, et al. Predictors of long-term visual outcome after chemoreduction for management of intraocular retinoblastoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2012;40(7):736-42. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02757.x
8. Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012;33(2):80-8. doi: 10.4103/0971-5851.997319. Messmer EP, Heinrich T, Höpping W, Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991;98:136-141.
10. Shields CL, Shields JA, Cater J, DePotter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma, metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer* 1994;73:692-698.
11. Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology* 1989;96:217-222.
12. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, DePotter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. *Br J Ophthalmol* 1993;77:544-548.
13. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology* 1987;94:371-377.

14. Shields JA. Retinoblastoma. In: Diagnosis and management of intraocular tumors, C. V. Mosby Company, St. Louis, London, Toronto 1983;437–496.
15. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan III WF, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, Parker R, Reed E, Gomer CJ. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1348–1356.
16. Shields CL, DePotter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1330–1338.
17. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology* 2004;111:984–991.
18. Shields JA, Shields CL. Treatment of retinoblastoma with cryotherapy. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1990;42:977–980.
19. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2006;108:2116–2121.
20. Hungerford JL, Toma NM, Plowman PN, Kingston, JE. External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. Whole eye technique. *Br J Ophthalmol* 1995;79:109–111.
21. Shields, JA, Shields CL, De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;29:213–215.
22. Aerts I, Sastre-Garau X, Savignoni A, Lumbroso-Le Rouic L, Thebaud-Leculée E, Frappaz D, Doz F. Results of a multicenter prospective study on the postoperative treatment of unilateral retinoblastoma after primary enucleation. *J Clin Oncol* 2013;31:1458–1463.
23. Abramson, DH, Ellsworth RM. The surgical management of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg* 1980;11:596–598.
24. Reese AB, Hyman GA, Merriam GR, Forest AW, Kligerman MM. Treatment of retinoblastoma by radiation and triethylenemelamine. *JAMA Arch Ophthalmol*, 1954, Vol. 53, pp. 505-513.
25. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. 2004, *Int J Clin Oncol*, Vol. 9, pp. 69-73.
26. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, Kim JW, Gobin YP. A phase I/II study of direct intra-arterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma. 2008, *Ophthalmology*, Vol. 115, pp. 1398-1404.
27. Pawius P. Observatio XXIII. Tumor oculorum. Observations anatomicae selectiores. Appended to: Bartholinus T. *Historiarum Anatomicarum Rariorum*, Centuria III & IV. Copenhagen, Denmark: Petrus Morsing 1657:38–39.

28. Wardrop J. Observations on fungus hematodes or soft cancer in several of the most important organs of the human body. Edinburgh: Constable & Co 1809
29. Dunphy EB. The story of retinoblastoma. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1964;68:249-64.
30. Balmer A, Munier F, Zografos L. [Centenary of the first radiotherapy treatment of retinoblastoma (Hilgartner, 1903)]. *J Fr Ophthalmol* 2003;26(10):1089-96.
31. Hilgartner HL. Report of case of double glioma treated with x-ray. 1903. *Tex Med* 2005;101(7):10.
32. Cassoux N, Lumbroso L, Levy-Gabriel C, et al. Retinoblastoma: Update on Current Management. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017;6(3):290-95. doi: 10.22608/APO.201778
33. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, 3rd, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996;114(11):1348-56.
34. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996;114(11):1321-8.
35. 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(3):329-37. doi: 10.1016/j.ajo.2004.04.032
36. Turaka K, Shields CL, Meadows AT, et al. Second malignant neoplasms following chemoreduction with carboplatin, etoposide, and vincristine in 245 patients with intraocular retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(1):121-5. doi: 10.1002/pbc.23278
37. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology* 2011;118(10):2081-7. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.013
38. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol* 2004;9(2):69-73. doi: 10.1007/s10147-004-0392-6
39. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology* 2008;115(8):1398-404, 404 e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.12.014
40. Young JL, Smith MA, Roffers SD, et al. Retinoblastoma. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Maryland: National Cancer Institute, SEER Program; 2012.

41. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, et al. Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist* 2007;12(10):1237-46. doi: 10.1634/theoncologist.12-10-1237
42. Cavanee WK, Dryja TP, Phillips RA et al. Expression of recessive alleles by chromosomal mechanisms in retinoblastoma. *Nature*, 1983, pp. 779-794.
43. Yanik O, Gunduz K, Yavuz K, et al. Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol* 2015;45(6):259-67. doi: 10.4274/tjo.06888
44. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2002;120(12):1653-8.
45. Kim JY, Park Y. Treatment of retinoblastoma: The role of external beam radiotherapy. *Yonsei Med J* 2015;56(6):1478-91. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1478
46. Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. *Retinoblastoma in Great Britain 1969-1980: incidence, treatment and survival*. 1988, *BR J Ophthalmol*, Vol. 72, pp. 576-83.
47. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, et al. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol* 2001;119:1269-1272.
48. Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development 2000, *Clin Cancer Res*, Vol. 6, pp. 4010-4016.
49. Bunin GR, Meadows AT, Emmanuel BS, Buckley JD, Woods WG, Hammond GD. Pre-and post-conception factors associated with heritable and non-heritable retinoblastoma. 1989, *Cancer Res*, Vol. 49, pp. 5730-5735.
50. Bunin GR, Petrakova A, Meadows AT, Emmanuel BS, Buckley JD, Woods WG et al. Occupations of parents of children with retinoblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group. 1990, *Cancer Res*, Vol. 22, pp. 7129-33.
51. Orjuela MA, Titievsky L, Liu X, Ramirez-Ortiz M, Ponce-Castaneda V, Lecona E et al. Fruit and vegetable intake during pregnancy and risk for development of sporadic retinoblastoma. 6, 2005, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, Vol. 14, pp. 1433-40.
52. Orjuela M, Ponce Castaneda V, Ridaura C, Lecona E, Leal C, Abramson DH et al. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. 2000, *Clin Cancer Res*, Vol. 6, pp. 410-6.
53. Gündüz Kaan. Retinoblastoma: Genel Bilgiler, Klinik Bulgular ve Tedavi Yaklaşımları. In: *Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı*. 2010. p. 29-41.
54. Tükün Ajlan. Retinoblastoma ve Genetik. In: *Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı*. 2010. p. 7-15.

55. Field M, Shanley S KJ. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. *J Pediatr Child Heal*. 2007;43(4):219–29.
56. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820–3.
57. Reid E. Emery's Elements of Medical Genetics. Vol. 35, Journal of medical genetics. 1998. 792 p.
58. Harbour JW. Overview of RB gene mutations in patients with retinoblastoma. Implications for clinical genetic screening. *Ophthalmology*. 1998;105(8):1442–7.
59. Taçyıldız Nurdan. Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı. 2010.
60. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. Vol. 11, *Cancer Control*. 2004. p. 317–27.
61. Laurie NA, Donovan SL. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature*. 2006;444:61–6.
62. Richter S VK. Sensitive and efficient detection of RB1 gene mutations enhances care for families with retinoblastoma. *AmJ Hum Genet*. 2003;72(2):253–69.
63. Tuncer S. ÖD. Retinoblastom tedavisinde güncel yaklaşımlar. *Turkish Journal of Ophthalmology* 2015;45:71-76.
64. Delhiwala KS, Vadakkal IP, Mulay K, et al. Retinoblastoma: An update. *Semin Diagn Pathol* 2016;33(3):133-40. doi: 10.1053/j.semdp.2015.10.007
65. Ortiz MV, Dunkel IJ. Retinoblastoma. *J Child Neurol* 2016;31(2):227-36. doi: 10.1177/0883073815587943
66. Bakhshi S, Gupta S, Gogia V, et al. Compliance in retinoblastoma. *Indian J Pediatr* 2010;77(5):535-40. doi: 10.1007/s12098-010-0047-8
67. Kanski JJ. Tumors of the uvea and retina. In: *Clinical ophthalmology*. Editor: Kanski JJ. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, London 1992;389–410.
68. Shields JA. Retinoblastoma. In: *Diagnosis and management of intraocular tumors*, C. V. Mosby Company, St. Louis, London, Toronto 1983;437–496.
69. Donaldson SS, Egbert PR, Lee W. Retinoblastoma. In: *Principles and practice of pediatric oncology*. Editors: Pizzo PH, Peplacker DA. JB Lippincott Company, Philadelphia 1993;683–696.
70. Roberts BN, Pilz RF, Walters RF. Bilateral spontaneously regressed retinoblastoma with preservation of vision. 1997, *Eye*, Vol. 11, pp. 122-124.
71. Kıratlı H, Bilgiç S. Multiple bilateral retinomas. A case study. 2006, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, Vol. 29, pp. 49-50.
72. Eagle RC Jr, Shields JA, Donoso L, Milner RS. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinosytoma variant. 1989, *Ophthalmology*, Vol. 96, pp. 1389-1395.

73. Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, Shukla SY, Kaliki S, Shields JA. Lesions simulating retinoblastoma (Pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. 2, 2013, *Ophthalmology*, Vol. 120, pp. 311-316.
74. Tajima Y, Munakata S, Ishida Y, Nakajima T, Sugano I, Nagao K, Minoda K, Kondo Y. Photoreceptor differentiation of retinoblastoma: an electron microscopic study of 29 retinoblastomas. 1994, *Pathol Int*, Vol. 44, pp. 837-843.
75. Sun XL, Yokoyama T, Minoda K, Sakuma A. Immunohistochemical studies of retinoblastoma. 1990, *Jpn J Ophthalmol*, Vol. 34, pp. 149-157.
76. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15021. doi: 10.1038/nrdp.2015.21
77. Apushkin MA, Apushkin MA, Shapiro MJ, et al. Retinoblastoma and simulating lesions: role of imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15(1):49-67. doi: 10.1016/j.nic.2005.02.003
78. Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, et al. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology* 2013;120(2):311-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.067
79. Shields JA, Shields CL. Diagnostic approaches to Retinoblastoma. In: *Intraocular Tumors. A Text and Atlas*. WB Saunders: Philadelphia 1992;363–376.
80. Apushkin MA, Apushkin MA, Shapiro MJ, et al. Retinoblastoma and simulating lesions: role of imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2005;15:49–67.
81. Shields CL, Mashayekhi A, Materin MA, et al. Optical coherence tomography in children: analysis of 44 eyes with intraocular tumors and simulating conditions. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2004;41:338–344.
82. Maidana DE, Pellegrini M, Shields JA, Shields CL. Choroidal thickness after intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. *Retina (Philadelphia, Pa.)* 2014.
83. Oğuz V, Pazarlı H, Demircioğlu U, Korman U, Üstüner A, Yedigöz N, Rezanavas C. Retinoblastomda ekografik ve bilgisayarlı tomografik kriterin değerlendirilmesi. Gunalp I, Hasanreisoglu B, Duman S ve ark. (Ed. ler). *TOD XXIV. Ulus. Kong. Bült.* 1990, Cilt 2, Ankara, Yıldırım Ofset Basımevi, 169-171.
84. Karr DJ, Kalina RE. Computerized tomography fails to show calcification in diffuse retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991;28:14–16.
85. Pe'er J. Calcifications in Coats' disease. *Am J Ophthalmol* 1988;106:742–743.
86. Galluzzi P, Hadjistilianou T, Cerase A, et al. Is CT useful in the study protocol of retinoblastoma? *Am J Neuroradiol* 2009;30:1760–1765.
87. Schueler AO, Hosten N, Bechrakis NE, et al. High resolution magnetic resonance imaging of retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 2003;87:330–335.

88. Haik BG, Louis LS, Smith ME, Ellsworth RM, Abramson DH, Deck M, Coleman DJ. Magnetic resonance imaging in the evaluation of leucocoria. *Ophthalmology* 1985;92:1143–1152.
89. DePotter P, Flanders AE, Shields JA, Shields CL. Magnetic resonance imaging of intraocular tumors. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33:37–45.
90. Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol* 2010;21:203–212.
91. Rootman J, Ellsworth RM, Hofbauer J, et al. Orbital extension of retinoblastoma: a clinicopathological study. *Can J Ophthalmol* 1978;13:72–80.
92. Abramson DH. Retinoblastoma in the 20th century: past success and future challenges the Weisenfeld lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2683–2691.
93. Uusitalo MS, Van Quill Kr, Scott IU, et al. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Arch Ophthalmol* 2001;119:41–48.
94. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, et al. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Arch Ophthalmol* 2001;119:1269–1272.
95. Murray TG, Ciciarelli N, O'Brien JM et al. Subconjunctival carboplatin therapy and cryotherapy in the treatment of transgenic murine retinoblastoma. 115, 1997, *Arch Ophthalmol*, pp. 1286-1290.
96. Mendelsohn ME, Abramson DH, Madden T et al. Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration. 1998, *Arch Ophthalmol*, Vol. 116, pp. 1209-1212.
97. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. 1999, *Ophthalmology*, Vol. 106, pp. 1947-1950.
98. Harbour JW, Murray TG, Hamasaki D et al. Local carboplatin therapy in transgenic murine retinoblastoma. 1996, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Vol. 37, pp. 1892-1898.
99. Shields CL, Alset AE, Say EAT et al. Retinoblastoma control with primary intra-arterial chemotherapy: outcomes before and after during the intravitreal chemotherapy era. 2016, *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, Vol. 53, pp. 275-284.
100. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, et al. Intraarterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience. *Arch Ophthalmol* 2011;129:732–37 CrossRef Medline
101. Jabbour P, Chalouhi N, Tjoumakaris S, et al. Pearls and pitfalls of intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:175–81 CrossRef Medline

102. Abramson DH, Marr BP, Brodie SE, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for less advanced intraocular retinoblastoma: five year review. *PLoS One* 2012;7:e34120 CrossRef Medline
103. 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 CrossRef Medline
104. Saglam M, Sarici A, Anagnostakou V, et al. An alternative technique of the superselective catheterization of the ophthalmic artery for intra-arterial chemotherapy of the retinoblastoma: retrograde approach through the posterior communicating artery to the ophthalmic artery. *Neuroradiology* 2014;56:751–54 CrossRef Medline
105. Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2012;33(2):80-8. doi: 10.4103/0971-5851.99731
106. Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1999;117(7):885-93.
107. Kim JY, Park Y. Treatment of retinoblastoma: The role of external beam radiotherapy. *Yonsei Med J* 2015;56(6):1478-91. doi: 10.3349/ymj.2015.56.6.1478
108. Gündüz Kaan. Retina Tümörlerinde Tedavi, Derleme. *Ret-Vit.* 2010;18:119–24.
109. Laurie NA, Gray JK, Zhang J, Leggas M, Relling M, Egorin M et al. Topotecan combination chemotherapy in two new rodent models of retinoblastoma. 2005, Vol. 11, pp. 7569-7578.
110. Tuncer S, Sencer S, Kebudi R, Tanyıldız B, Cebeci Z, Aydın K. Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: 4 year experience from a single institution in Turkey. 2016, *Acta Ophthalmologica*, Vol. 94, pp. 644-651.