

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALINDA  
TAKİPLİ RETİNOBLASTOM TANILI OLGULARIMIZIN  
İRDELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BETÜL ÇINAR

TEZ YÖNETİCİSİ: PROF.DR.M. ALP ÖZKAN

İstanbul 2018

## TEŞEKKÜR

*Tezimin hazırlık süreci boyunca desteğini esirgemeyen, tecrübesi ve yol göstericiliği sayesinde ilgiyle çalışmamı sağlayan, örnek bir akademisyen olmanın yanı sıra dünyaya bakış açımaya yön veren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Alp Özkan başta olmak üzere, onkoloji arşivini bana açan ve desteklerini yanımda hissettiğim hocalarım, Prof. Dr. Tiraje Celkan ve Prof. Dr. Hilmi Apak'a, veri toplarken beni destekleyen çocuk onkoloji kliniğinin güleryüzlü sekreterleri ve hemşirelerine;*

*Tezimin verilerinin istatistiksel analizindeki değerli ve sabırlı katkılarından dolayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Günay Can'a,*

*Asistanlık sürecim boyunca öğretici ve yenilikçi duruşundan taviz vermeden Cerrahpaşa Çocuk Kliniğini bir dünya markası haline getirmek için emek harcayan, bizleri bu kurumda bir aile ferdi gibi hissettiren Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Tayyar Arvas'a ve tüm değerli hocalarıma; usta-çırak ilişkisi içinde ilerleyen asistanlık sürecinde çırakları olmaktan gurur duyduğum, öğretmekten, bütün ustalık birikimlerini paylaşmaktan ve çalışmaktan usanmayan, destekleri ve varlıkları için minnettar olduğum kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Güler Eroğlu ve Prof. Dr. Levent Saltık'a,*

*İyi ve başarılı olabilmek adına biriktirdiğim tüm emekleri için bu zamana kadar beraber çalıştığım tüm yandal uzmanı abilerim ve ablalarıma, uzmanlık eğitim serüvenimde medikal ve paramedikal her alanında bana destek olan ablam gibi sevdiğim Uzm. Dr. Sezen Ugan Atik'e, yıllardır desteğini ve dostluğunu benimle paylaşan asistan arkadaşım Dr. Burcu Kılınç'a ve tüm diğer asistan doktor meslektaşlarıma, nöbetleri ve çalışma saatlerini birlikte paylaştığım Cerrahpaşa'nın seçkin hemşire, laborant ve personel kadrosuna,*

*Cerrahpaşa'ya ilk başladığım günden beri her konuda desteklerini hissettiği, fedakar, tanımaktan mutluluk duyduğum değerli ablalarım Türkan Ülkü, Sevim Yüce, Bircan Nembrut ve değerli abim Cemil Gül'e,*

*Son olarak da onlara sahip olduğum için kendimi inanılmaz şanslı hissettiğim, ilk nefesimden beri koşulsuz destekleri ve varlıklarıyla hayatımı taçlandıran candan öte annem, biricik babam ve dert ortağım ablama teşekkürlerimi sunarım.*

*Dr. Betül ÇINAR*

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLolar LİSTESİ.....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2. GENETİK.....	4
2.3. PATOLOJİ .....	6
2.4. KLİNİK BULGULAR VE TANI.....	8
2.5. EVRELEME.....	15
2.6. TEDAVİ .....	20
2.7. TEDAVİDE YENİLİKLER .....	34
2.8. PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE UZUN DÖNEM ETKİLER..	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	37
4. BULGULAR .....	41
5. TARTIŞMA .....	52
6. ÇIKARIMLAR.....	60
7. KAYNAKLAR.....	61

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Retinoblastom hastalarının çocukları için risk yüzdeleri.....	6
Tablo 2: Başvuru yakınmaları .....	10
Tablo 3: Tümöre ait tanımlanması gereken özellikler .....	11
Tablo 4: Retinoblastom ayırıcı tanısı .....	13
Tablo 5: Retinoblastomda göz dışı yayılım yolları .....	14
Tablo 6: Reese-Ellsworth evrelemesi.....	16
Tablo 7: Uluslararası retinoblastom sınıflaması (ICRB) .....	17
Tablo 8: Grabowski – Abramson evrelemesi.....	18
Tablo 9: Retinoblastomda patolojik TNM sınıflaması.....	19
Tablo 10: Retinoblastomda evreleme tetkikleri ve endikasyonları.....	19
Tablo 11: İntraoküler retinoblastom tedavisinde önerilen yaklaşım.....	26
Tablo 12: Yüksek risk histopatolojisine sahip hastalarda adjuvan kemoterapi .....	28
Tablo 13: Metastatik retinoblastomda önerilen yaklaşım .....	33
Tablo 14: VEC-VAC-İCE kemoterapi protokolleri .....	39
Tablo 15: Hastaların demografik ve klinik özellikleri .....	42
Tablo 16: ICRB'ye göre intraoküler hastalarda histopatolojik tutulum.....	46
Tablo 17: Ekstraoküler ve intraoküler hastalarda histopatolojik tutulum.....	46
Tablo 18: Türkiye'den ve dünyadan yayınlanmış retinoblastomda sağ kalım verileri ....	58

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: ICRB'ye göre gruplanmış intraoküler unilateral retinoblastom olgularında tedavi yönetimi.....	28
Şekil 2: ICRB'ye göre gruplanmış intraoküler bilateral retinoblastom olgularında tedavi yönetimi.....	30
Şekil 3: Tanı yaşının yıllar içinde dağılımı .....	41
Şekil 4: Tümörlü gözlerde ICRB'ye göre evre ve lateralite.....	43
Şekil 5: Hastaların ICRB-pTNM-AG evrelerine göre dağılımı .....	44
Şekil 6: Grup E hastaların enükleasyon verileri.....	45
Şekil 7: Grup D ve E hastaların enükleasyon açısından izlemi .....	45
Şekil 8: Uygulanan fokal tedaviler .....	48
Şekil 9: Tüm hastalarda 5 yıllık genel sağkalım .....	49
Şekil 10: Unilateral ve bilateral olgularda genel sağkalım .....	49
Şekil 11: Hasta gruplarına göre enükleasyon oranları ve 5 yıllık genel sağkalım .....	50
Şekil 12: Yaş gruplarına göre 5 yıllık genel sağkalım .....	50

## KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
TPOG	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
PNET	Primitif Nöroektodermal Tümör
İVF	İn Vitro Fertilizasyon
HPV	Human Papilloma Virüs
DNA	Deoksiribonükleik Asit
UV	Ultraviyole
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
pRB	Retinoblastom Proteini
FISH	Flöresan In Situ Hibridizasyon
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
GFAP	Glial Fibriler Asidik Protein
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MR	Manyetik Rezonans
PHPV	Persistan Hiperplastik Primer Vitreus
ROP	Prematür Retinopatisi
SSS	Santral Sinir Sistemi
RE	Reese-Ellsworth
ERT	Eksternal Radyoterapi
ICRB	International Classification of Retinoblastoma
İAK	İntraarteryel Kemoterapi
İVK	İntravitreal Kemoterapi
MDMX	Murine Double Minute X
2-DG	2-Deoksi-D-Glukoz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
STK	Sistemik Kemoterapi
COG	Children Oncology Group

## ÖZET

### Retinoblastomlu Olgularımızın Klinikopatolojik Olarak İrdelenmesi

Retinoblastom retinanın duyu epitelinden kaynaklanan, çocukluk çağında en sık görülen göziçi kaynaklı malign tümördür. Ortalama 15000 canlı doğumda bir görülen bu tümör 2/3 olguda unilateral tutulum gösterirken 1/3 olguda bilateral tutulum mevcuttur. Cinsiyet açısından kız ve erkek olgular arasında fark yoktur. Eskiden primer tedavisi tümörlü göze enükleasyon iken güncel kemoterapi protokolleri ve fokal tedavilerin yaygınlaşması ile görme ve göz korunması amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda 1981-2017 yılları arasında merkezimizde takip edilmiş retinoblastom hastalarından elde edilen histopatolojik verileri ortaya koymak, yıllar içinde enükleasyon oranlarındaki değişimi gözlemleyerek izlemde enükleasyon yapılmasının metastatik hastalık üzerine etkisini incelemek ve sağkalım verilerini literatürle karşılaştırmak amaçlandı.

1981-2000 arası dönemde enükleasyon oranımız % 96,9 iken 2000 sonrasında % 66,3'e düşmüştü. Tanı anında enükleasyon yapılanlarda en sık histopatolojik tutulum optik disk iken izlemde enükleasyon yapılanlarda koroid tutulumu daha sık saptandı. ICRB grup E hastalarda enükleasyon oranı %82,3 idi. İzlemde enükleasyon oranı grup E'lerde D'lere göre yüksek saptandı. ICRB'ye göre değerlendirilmiş intraoküler hastalardan tanı anında ve izlemde enükleasyon yapılanların histopatolojik tutulumları açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ekstraoküler ve intraoküler hastalardan enükleasyon yapılanlar karşılaştırıldığında postlaminar optik disk ve skleral tutulumun ekstraoküler ve metastatik hastalık açısından bağımsız risk oluşturduğu tespit edildi. 5 yıllık genel sağkalım % 88 iken unilateral olgular için bu oran % 98, bilateral olgular için %72 idi. Metastatik hastalardaki genel sağkalım ise %56,4 saptandı. 15 vaka izlemde kaybedildi. Sağkalımda cinsiyet ve yaş anlamlı fark oluşturmazken bilateral olmak ve ekstraoküler olmak sağkalımla ters orantılıydı.

**Anahtar kelimeler:** enükleasyon, kemoterapi, retinoblastom, sağkalım

# ABSTRACT

## **Clinicopathologic Evaluation of Retinoblastoma Patients in Our Institute**

Retinoblastoma is the most common intraocular tumor in childhood originating from sensory epithelium of retina. This tumor, which is seen one in 15,000 live births, has unilateral involvement in 2/3 cases and bilateral involvement in 1/3 cases. There is no difference between male and female cases in terms of gender. In the past, while primary therapy was tumor enucleation, currently vision and eye protection are aimed with widespread use of chemotherapy protocols and focal therapies.

We aimed to investigate the histopathologic data from patients with retinoblastoma who were followed up in our center between 1981 and 2017, obtain the effect of enucleation after follow up on the metastatic disease while observing the changes in enucleation rates over the years and compare survival data with literature.

From 1981 to 2000, the enucleation rate was 96.9 %, after 2000 it decreased to 66.3 %. In patients enucleated right after diagnosis, the most frequent histopathologic involvement was the optic disc, whereas the choroid involvement was more frequent in the patients enucleated after follow up. The rate of enucleation in ICRB group E patients was 82.3 %. The rate of enucleation was higher in group E than in group D. There was no statistical difference in histopathological involvement between primary enucleations and enucleations in follow up of the intraocular patients evaluated according to ICRB. Comparison of extraocular and intraocular patients revealed that postlaminar optic disc and scleral involvements were found to be independent risk factors for extraocular and metastatic disease. Overall 5-year survival was 88%. This rate was 98% for unilateral cases and 72% for bilateral cases. Overall survival in metastatic patients was 56.4%. 15 cases were lost in follow-up. Bilaterality and extraocular presentation at first were found to be inversely proportional to survival, while sex and age did not differ significantly.

**Key words:** enucleation, chemotherapy, retinoblastoma, survival



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinoblastom retinanın duyu epitelinden kaynaklanan, çocukluk çağında en sık görülen göziçi kaynaklı malign tümördür. Virchow isimli araştırmacının 1864'te retinal gliom olarak ifade etmesinden 35 yıl sonra Flexner ve Wintersteiner tarafından tümör rozetlerinin yetişkin retinasındaki fotoreseptörlere benzetilmesi ile tanımlama süreci devam etmiştir. 1920'lerde Verhoeff, tümörün embriyonik retinal hücrelerden kaynaklandığını söyleyerek "retinoblastom" isimlendirmesini kullanmaya başlamıştır.

Ortalama olarak 15000 canlı doğumda bir görülmekte ve pediatrik kanserlerin %3'nü oluşturmaktadır. Erken yaşlarda daha sık görülmesi sebebiyle bu oran 1 yaş altına bakıldığında %11'e kadar yükselmektedir (1, 2). Yaklaşık % 6 hastada ailede retinoblastom saptanan birey öyküsü mevcuttur. Olguların 2/3'ü unilateral, 1/3'ü ise bilateral tutulum ile karşımıza çıkmaktadır. Bilateral ya da retinada multifokal tutulumu olan unilateral hastalarda herediter olarak görülmektedir. Bu olgular 1971 yılında Knudson tarafından ortaya konan iki vuruş hipotezine göre tümör baskılayıcı olarak işlev gören RB1 geninin her iki allelinde mutasyon olması sonucu ortaya çıkmaktadır. En sık başvuru yakınması lökokori olup ikinci sıklıkla şaşılık görülmektedir.

Retinoblastom erken tanınıp tedavi edilmediğinde göz çevresi dokulara yayılarak metastaz yapabilmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde geç tanı sebebiyle mortalite sıklığı artmaktadır. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastaların yaşam beklentisi oldukça azdır. Son yıllarda göziçi tümörü olan olgularda tümör yükünü azaltmak ve tedavi başarısını arttırmak amacı ile kemoterapi ve fokal tedaviler birlikte uygulanmaya başlanmıştır. Bu yaklaşımla hastalara uzun süreli yaşam sağlayabilmek ve tümörlü gözde görmeyi koruyabilmek hedeflenmektedir.

Çalışmamızın amacı; Eylül 1981-Aralık 2017 tarihleri arasında merkezimizde tanı almış ve takip edilmiş olan retinoblastom hastalarının kayıtlarını geriye dönük olarak inceleyerek hastalığın klinikopatolojik verilerini ortaya koymak, uzun takip süresi içerisinde enükleasyon yapılan hasta oranlarındaki değişimi tespit etmek, izlemde enükleasyon yapılmasının metastatik hastalık üzerine etkisini incelemek, hastalarımızın uzun dönem sağkalım sonuçlarını mevcut verilerle karşılaştırmak ve ünitemize ait retinoblastom tanı ve takip sürecindeki değişiklikleri literatüre kazandırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Retinoblastom 15 yaş altında çocukluk çağında görülen kanserlerin %3'nü, yaşamın ilk 1 yılında ortaya çıkan kanserlerin ise %11'ni oluşturur. Hastaların %95'i 5 yaşın altında tanı almaktadır. Ortalama tanı yaşı unilateral olgularda 24 ay iken bilateral olgularda 9-12 aydır (3, 4). Bilateral olguların sıklığı 1 yaş altında % 42 iken 1 yaş üstünde % 21'e düşmektedir. Kız ya da erkek cinsiyetin görülme sıklığı üzerine etkisi yoktur. Retinoblastom hastalarının Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) SEER (surveillance, epidemiology and end results) sisteminde tutulan kanser kayıtlarından alınan epidemiyolojik verilere göre her yıl 20 yaşın altında 300 çocuk ve genç retinoblastom tanısı almaktadır.

Ülkemiz kayıtlarına bakıldığında 2002-2008 yılları arasında 0-19 yaş grubunda yürütülen Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin verilerine göre 10059 pediatrik kanser olgusunun 268'ini (%2.66) retinoblastom tanılı hastalar oluşturmaktadır. Bu olguların 231'i (%88.8) 0-4 yaş arasındadır (5). Lateralite verilerine bakıldığında ise %69 olgu unilateralken %31 olgu bilateraldir. Tüm olguların uzun süreli sağkalım sonuçları Amerikan verileri ile karşılaştırıldığında SEER grubunda %90'larda olan sağkalım TPOG verilerinde %78.4 bulunmuştur. Dünya geneline bakıldığında retinoblastom Afrika ve Hindistan gibi sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde Avrupa ülkelerine göre daha yüksek oranda görülmekteyken ( milyonda 10 vaka) Amerika kıtasında ise Amerikan yerlilerinde ve Kuzey Amerika'da daha sık görülmektedir (6-8). Bu artış ağırlıklı olarak unilateral olgularda saptanmaktadır; bununla beraber ülkelere ve bölgelere göre ortaya çıkan bu farklılığın etnik köken ya da sosyoekonomik yaşam tarzı ile olan bağlantısı bu bölgelerdeki kanser bildirim kayıtlarının da yetersiz olması sebebiyle yeterince aydınlatılamamıştır (9). Brezilya gibi sosyoekonomik açıdan heterojen ve etnik çeşitliliği olan bir ülkeden De Camargo ve arkadaşları yaptıkları araştırmada retinoblastom insidanslarının gelişmiş ülkelere oranla daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (10). Benzer bir çalışma da Meksika'da yapılmış ve özellikle gelir düzeyi daha düşük olan eyaletlerde retinoblastom sıklığının fazla olduğu görülmüştür (11, 12).

#### 2.1.1. Gebelikte Beslenme

Son dönemde araştırmacılar gestasyonel dönemdeki besin alımının nöroblastom, medulloblastom, retinoblastom gibi primitif nöroektodermal tümör (PNET) gelişimi ile

ilişkinini aydınlatacak çalışmalar yapmaktadır. Bunin ve arkadaşları Amerika’da gebelik boyunca multivitamin alan annelerin çocuklarında yaptıkları araştırmada gerek bilateral gerekse unilateral olgu sayısı açısından vitamin desteğinin koruyucu olduğunu savunmuşlardır. Meksika’da annelerin azalmış sebze, folik asit, lutein ve B6 vitamini alımı sporadik vakalarda 2-4 kat artışla ilişkilendirilmiştir. (13)

### **2.1.2. Anne-Baba Yaşı**

İleri ebeveyn yaşı özellikle bilateral vakalarda artışla ilişkilendirilmektedir. Yeni oluşan germline mutasyonların ağırlıklı paternal kaynaklı olması artmış baba yaşı ile oluşabilecek mutasyon ihtimalini kuvvetlendirmektedir (14). Hollanda’da kanser kayıtları üzerinden yapılan bir çalışmada artmış anne ve baba yaşının bilateral retinoblastomlu çocuk sahibi olmada rölatif riski arttırdığı ortaya konulmuştur (15). Hindistan’da yapılan bir çalışmada ailesel olmayan bilateral olguların baba yaşının unilateral olgulara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (16). Anne yaşının insidansa katkısına bakıldığında da İsveç’ten gelen bir çalışmada 1961-2000 yılları arasında retinoblastom tanılı 226 vaka taranmış, 5 yaş altındaki vakalarda anne yaşının 40 ve üstünde olmasının risk faktörü olduğu belirtilmiştir. (17)

### **2.1.3. İn Vitro Fertilizasyon (İVF)**

Bir başka risk faktörü olarak İVF incelenmiş ve Hollanda’da Moll ve arkadaşları İVF ile doğan bebeklerde retinoblastom görülme riskinin 5-7 kat arttığını savunmuştur (18). Aksine İngiltere, Danimarka ve Avustralya’dan yapılan yayınlarda İVF yönteminin bebeklerde retinoblastom insidansını arttırmadığı öne sürülmüştür (19-21). Çalışmalardan elde edilen farklı veriler sebebiyle retinoblastom ve İVF arasındaki bağlantıyı aydınlatmak için daha fazla yayına ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.1.4. Viral Ajanlar**

Retinoblastom insidansının dünyanın farklı bölgelerinde çeşitlilik göstermesi araştırmacıları tümör oluşumunda rol alan şüpheli bir enfeksiyöz ajan olup olmadığını araştırmaya itmiştir. İlerleyen zaman içinde RB1 genindeki mutasyona bağlı olarak etkisiz kalan retinoblastom proteininin aynı zamanda üç adet viral protein tarafından da etkisiz hale getirilebildiği bulunmuştur. Bu proteinler human papilloma virüse (HPV) ait E7 proteini, SV40 virüsüne ait T antijeni ve adenovirüste bulunan E1A antijenidir. Artmış retinoblastom insidansının görüldüğü coğrafyalara bakıldığında aynı bölgelerin HPV kaynaklı servikal karsinom sıklığının da diğer toplumlara göre artmış olduğu gözlenmektedir. Meksika’da

retinoblastom olgularından alınan taze donmuş doku örneklemelerinin 1/3'ünde HPV'nin onkojenik subtiplerine (16 ve 18) ait DNA sekansları izole edilmesi viral ajanların etkisini desteklese de daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (22).

### **2.1.5. Ultraviyole Maruziyeti**

Yapılan araştırmalarda güneş ışığına uzun süre maruz kalınan coğrafyalarda unilateral vakaların sıklığında artış gösterilse de iklim, toplumun sosyoekonomik düzeyi ve etnik faktörler dikkate alındığında artan sıklığın sadece UV maruziyete bağlanamayacağı sonucuna varılmıştır (23, 24).

## **2.2. GENETİK**

### **2.2.1. RB1 Geni ve Fonksiyonları**

Retinoblastom 1970'li yıllarda Knudson'ın çift vuruş hipotezi sayesinde bir genetik defekt ile ilişkilendirilen ilk kanser olmuş ve kansere kalıtsal yatkınlığın araştırılmasında model olarak kullanılmıştır. Bu hipoteze göre retina hücrelerinin retinoblasta dönüşme yolculuğu RB1 genini kodlayan her iki allelde mutasyon ya da fonksiyon kaybı ile başlamaktadır. İlk mutasyon aynı zamanda kalıtsal aktarıma da sebep olacak olan germ hücrelerinde meydana gelmektedir. Bu mutasyon ailesel olarak anne ya da babadan kalıtılmış olabileceği gibi somatik olarak sonradan da ortaya çıkmış olabilir. Ailesel olanların tamamı kalıtsaldır; çünkü germ hücreleri dahil tüm dokulardaki RB1 geninin bir allelinde mutasyon vardır. Bazı unilateral vakalar da ailesel olarak görülebilse de ailesel olguların çoğu bilateral ve multifokaldir. İkinci mutasyon ise daha önceden bir şekilde ilk mutasyon meydana gelmiş olan hücrelerde sporadik olarak ortaya çıkmaktadır. Her iki mutasyonun da somatik hücrelerde meydana gelmesiyle oluşan sporadik formlar ise tüm hastaların 2/3'ünü oluşturur, unilateral ve unifokal olarak görülür ve daha ileri yaşlarda ortaya çıkar.

Knudson'ın hipotezi bir tümör baskılayıcı gen olan retinoblastom geninin 13. kromozomun q14 bölgesinde tanımlanması ve bu bölgeyi etkileyen 200'den fazla mutasyonun ortaya konması ile kanıtlanmıştır. Bu gen 4.7 kB'lık bir mRNA üreterek 928 aminoasitlik retinoblastom proteininin (pRB) sentezlenmesini sağlamaktadır. Bu protein fosforile hale geçtiğinde hücre bölünmesinin G1'den S fazına geçişini desteklemektedir. Ayrıca apoptoz ve hücre farklılaşmasında da görevi bulunan pRB sentezinde ya da fonksiyonunda bozukluk olduğunda tümör oluşumuna engel olacak önemli bir kontrol basamağı devre dışı kalmış olmaktadır.

RB1 mutasyonu dışında onkogeneze katkısı olduğu savunulan diğer mekanizmalar (25-27):

1. Genomik 1q kazanımı ( yaklaşık %50 olguda)
2. Genomik 6p kazanımı ( %44 olguda)
3. Genomik 2p kazanımı
4. Genomik 16q kaybı ( %31 olguda)
5. Azalmış p75 mRNA üretimi

Düşük penetranslı alleller ve germ hücrelerinde mozaikizm nedeniyle, anne ve babada hastalık bulgusu olmasa da, retinoblastom hastalarının kardeşlerinde de tümör gelişebilir (28-30). Hastaların çocuklarında tümör gelişme riski ise Tablo 1'de gösterilmiştir. RB1 gen mutasyonu retinoblastom dışında osteosarkom, malign melanom, yumuşak doku sarkomları gibi bazı birincil tümörlere de yatkınlık sağlamaktadır. Bu tümörler retinoblastoma göre daha ileri yaşlarda ortaya çıksa da mutasyonu taşımayan bireylere kıyasla daha erken yaşta görülmektedir (31). Germline mutasyonu olan olgularda gelişebilecek ikincil kanserler açısından dikkatli izlem yapılmalı ve aile bilgilendirilmelidir. Bu mutasyonu taşıyan ya da retinoblastom tanısı alan hastaların birinci derece akrabalarının da mutasyon açısından taranması ve göz muayenesinin yapılması olası bir tümörün erken evrelerde yakalanması adına önem taşımaktadır.

### 2.2.2. Genetik Tanı

Bilateral tümörlü olgularda, tüm hücrelerin mutasyonu taşıdığı bilindiğinden periferik kan örneğinden izole edilmiş DNA, mutasyon analizi için yeterlidir. Kanda mutasyon saptanamayan olgularda tümör dokusundan da örnek çalışılmalıdır. Aile öyküsü olmayan unilateral olgularda ise ilk çalışma için en ideal materyal tümör dokusudur (32). Eğer tümör dokusunda mutasyon mevcutsa diğer somatik hücrelerde de var olup olmadığına bakmak için kandan izole edilen DNA örneklerinden mutasyon çalışılmalıdır. Bu tür vakaların %15'inde hem kanda hem de tümör dokusunda RB1 mutasyonu tespit edilir ve kalıtsal oldukları kabul edilir (30, 33).

Genetik Tanı Yöntemleri:

- FISH (Flöresan in situ Hibridizasyon)
- Kromozom analizi
- Kantitatif multipleks PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

- Dizi analizi
- Metilasyon analizi

Günümüzde, preimplantasyon genetik tanı yöntemiyle, retinoblastomlu çocuk sahibi olma riski taşıyan çiftleri sağlıklı çocuk sahibi olabilmeleri konusunda desteklemek mümkün olmaktadır (34).

Prenatal tanı için (32):

1. Hastanın anne ve babası tekrar çocuk sahibi olmak isterse; hastanın kanından izole edilen DNA'da mutasyon saptanmış olması ve bu mutasyonun germline olduğunu kanıtlamak üzere anne veya babada da aynı mutasyonun tespit edilmesi,

2. Hastanın kendisi çocuk sahibi olmak isterse; hastanın kanında mutasyonun saptanmış olması ve ailede retinoblastomlu birey öyküsünün olması gerekmektedir.

**Tablo 1:**

<b>RETİNOBLASTOM HASTALARININ ÇOCUKLARI İÇİN RİSK YÜZDELERİ*</b>			
<b>UNİLATERAL</b>	<i>RİSK</i>	<b>BİLATERAL</b>	<i>RİSK</i>
<b>Kendisinde var, anne ya da babada veya kardeşinde varsa</b>	45%	<b>Kendisinde var, ailede de varsa</b>	45%
<b>Kendisinde yok, anne ya da babada ve kardeşte varsa</b>	5%	<b>Kendisinde var, ailede yoksa</b>	45%
<b>Kendisinde yok, iki kardeşte varsa</b>	5%	<b>Kendisinde yok, anne ya da babada var</b>	5%
<b>Kendisinde var ailede yoksa</b>	1%	<b>Kendisinde yok, bir çocuğunda varsa</b>	2%
<b>Kendisinde yok, bir kardeşinde varsa</b>	1%		
<b>Kendisinde yok, bir çocuğunda varsa</b>	1%		

\*: Harper PS. *Practical Genetic Counselling* 6. Baskıdan alınmıştır.

## 2.3. PATOLOJİ

### 2.3.1. Makroskopik Görünüm

Genellikle beyaz-gri renkli, yumuşak, kolayca parçalanabilen bir yapısı vardır. Yüksek bölünme ve apoptoz hızı nedeniyle, tümör içinde retinoblastom için tipik distrofik kalsifikasyon odakları seçilir. Tümör retinadan başlayıp koroide doğru yayılım gösteriyorsa ekzofitik, vitreus kavitesine doğru büyüyorsa endofitik büyüme paterninden söz edilir. Ekzofitik büyüme retina dekolmanına sebep olabilirken endofitik büyüme karakterine sahip tümörler, vitreus kavitesini doldurur ve vitreusta küçük beyaz tümör parçacıkları oluşturur ki

bu tabloya vitroz tohumlanma denir. En sık görülen tip ise endofitik ve ekzofitik büyümenin beraber olduğu çeşittir (33).

### **2.3.2. Mikroskopik Görünüm**

Yeterince farklılaşmamış retinoblastlar immatür nöroblastlardan oluşmaktadır. Tümörün çoğu, nükleus/sitoplazma oranı fazla, küçük hiperkromatik hücrelerden oluşur (33). Tümör hücreleri kan damarları etrafında yalancı rozetler oluştururlar. Mikroskopik olarak pembe boyanmış nekroz alanları arasında dağılan mavi hücre grupları olarak tarif edilebilirler. Diğer bir grup tümör ise belirli derece farklılaşma gösterir ve rozet alanları oluşturur. Rozetler kübik ya da kısa kolumnar hücrelerin santral bir lümen etrafında dizilmesi ile oluşur. Sitoplazma lümenine doğru iken çekirdekler periferik yerleşimlidir. Flexner- Wintersteiner olarak da adlandırılan bu rozetler %70 hastada saptanabilir ve retinoblastom için yüksek oranda karakteristik olmakla birlikte, pinealoblastom ve medulloepiteliyomda da görülebilir. Retinoblastomda görülen bir diğer yapı ise Homer-Wright rozetleridir. Burada hücreler bir lümen etrafında değil nörofibril içeren santral bir boşluğun çevresinde rozet oluşturduklarından “yalancı rozet” olarak adlandırılırlar. Homer-Wright rozetleri Flexner- Wintersteiner rozetlerine oranla daha seyrek gözükür ve nöroblastom-medulloblastom gibi nöroblastik tümörlerde daha sık rastlanmaktadır.

Retinositoma gibi iyi farklılaşmış tümörler ise eozinofilik sitoplazma dolu geniş tümör hücreleri olarak çiçek buketini andıran bir görüntü oluşturduklarından “fleurette” denilen yapı meydana getirmektedirler. Sadece benign, iyi farklılaşmış glial hücrelerden oluşan bu grup, retina pigment epitelinin proliferasyonuna bağlı olarak retinoblastomda olduğu gibi kalsifikasyon içerebilir fakat mitotik aktivite ve ciddi nekroz görülmez.

### **2.3.3. İmmünohistokimyasal Bulgular**

Tümör hücreleri nöronal ve glial farklılaşma gösteren nöroektodermal hücrelerden oluştuğundan immunohistokimyasal olarak nöron spesifik enolaz (NSE), S-100 protein, glial fibriler asidik protein (GFAP), miyelin basic protein ve leu-7 pozitifliği gösterir. Olguların yarısından fazlasında bir tümör baskılayıcı olan p53 geninde mutasyon mevcuttur ve tümör hücreleri p53 ile boyanma gösterir. Diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler CD 99 ekspresyonu gösterirken retinoblastom hücrelerinde bu belirleyici ile boyanma saptanmaz.

Retinoblastomda kemoredüksiyon (enükleasyon öncesi veya fokal tedavi öncesi tümör yükünün hafifletilmesi amacıyla verilen kemoterapi) ve adjuvan (metastatik veya metastaz riski

yüksek vakalarda ekstraoküler yayılımı tedavi etme amacıyla verilen kemoterapi) tedavilerin kullanılması enükleasyon yapılan olgularda ortak histopatolojik risk kriterlerinin kullanımını zorunlu kılmıştır. Bu soruna çözüm amacıyla Uluslararası Retinoblastom Evreleme Çalışma Grubu oluşturulmuştur. Bu grup pratik, uygulanabilir ve kolay kriterler öne sürmüştür. Bunlardan ilki koroidal invazyon ve tanımı olup invaziv tümör odağının uzun çapı ( kalınlığı veya uzunluğu) 3mm ve üzeri ise masif koroidal invazyon; 3mm'nin altında ise fokal koroidal invazyon olarak kabul edilmiştir. İkincisi ise optik sinir invazyonu olup prelaminar, postlaminar ve rezeksiyon sınırında tümör tutulumu olarak ayrılmıştır. Grubun bir diğer önerisi ise enükleasyon materyalinin makroskopik örneklenmesinin ameliyattan hemen sonra açılması, optik sinir boyu ölçülmesi ve optik sinir rezeksiyon boyunun göz açılmadan değerlendirilmesi yönünde olmuştur. Cerrahi kesi sınırında tümör varlığının etkili olarak değerlendirilebilmesi için enükleasyon esnasında optik sinirden en az 5-15 mm uzunluğunda parça alınması önerilmektedir.

İleri dönem retinoblastom hastaları ile yapılan çalışmalarda tümöre ait bazı patoloji bulgularının metastatik hastalık riskini arttırdığı gösterilmiştir (35). Postlaminar optik sinirde 1mm'den daha derin invazyonu olan, cerrahi sınırdaki tümör izlenen, masif koroidal veya skleral invazyonu olan hastalar yüksek riskli kabul edilmelidirler (36). Prognostik etki geniş çalışmalarda kesin olarak ispatlanmamış olsa da patoloji raporunda bu risk faktörlerinin var olup olmadığı belirtilmelidir.

## **2.4. KLİNİK BULGULAR VE TANI**

Gelişmekte olan ülkelerde başvuru süresi geciktikçe yaygın orbital tutulum ve metastatik hastalık görülme riski artmaktadır. Bu sebeple yenidoğan döneminden itibaren gözde kırmızı refle bakışı her muayenede kontrol edilmelidir. Olguların çoğunda başvuru yakınması aile tarafından gözde beyazlık farkedilmesi (lökokori) ve şaşılıktır (Tablo 2). Lökokori tanım olarak lens arka kapsülünün gerisinde kalan patolojilerden kaynaklanan, dışarıdan beyazlık olarak görülen renk değişikliğidir. Flaş ile çekilen fotoğraflarda diğer bireylerin gözlerinde görülen kırmızı refletin, bu çocukların tümörlü gözlerinde görülmemesi ve o gözde beyaz refle olması önemli bir uyarandır. Şaşılık ise tümörün foveayı tutması ve odaklanmanın bozulması sonucu gelişir. Makulaya yakın tümörlerde şaşılık yakınması daha ön plana çıkmaktadır. Bunun dışında tarifleyebilen çocuklarda görmede azalma yakınması ile



saptanabileceği gibi rutin kontrol esnasında da tespit edilebilir. İleri evrelerde glob tutulumu sonrası dışı doğru büyüme, orbital selülit, neovasküler glokom, hifema, psödohipopiyon kliniği ile de başvurular olabilmektedir.

Öykü alınırken şikayetlerin başlama zamanı, varsa eski fotoğrafların kırmızı refle varlığı açısından taranması, iştah ve tartıda değişiklik, görmede azalma tariflenip tariflenmediği, göze travma öyküsü, prematür doğum öyküsü olup olmaması, varsa uzun süreli oksijen maruziyeti, hayvan teması olup olmadığı ayırıcı tanılar açısından sorgulanmalıdır. Ailede kanser öyküsü ya da benzer bir göz tümörünün diğer fertlerde olup olmadığı da irdelenmelidir. Hastanın aile fertleri de spontan regrese retinoblastom ve retinositom varlığı açısından taranmalıdır.

İleri evre hastalar hifema veya ikincil glokom ile gelebilir. Hifema veya vitreus kanaması ile gelen, sebebi açıklayacak travma öyküsü olmayan her çocukta altta yatabilecek retinoblastom araştırılmalıdır. Tümör nekrozu gözün anterior veya posteriorunda enflamasyona neden olup, tümör tanısını engelleyebilir. Yine ileri evre tümörler ön kamarada seviye oluşturan tümör hücreleri sebebiyle bir psödohipopiyon (burada görülen hücreler lökosit değil tümör hücreleri olduğundan böyle adlandırılmaktadır) görünümü ile gelebilmektedirler. Ayrıca intraoküler tümörler medulloepiteliyomdan ve ekstraoküler hastalık da orbital rabdomiyosarkom, metastatik nöroblastom, lösemi ve lenfomadan ayırt edilmelidir (30, 33, 37).

Bilateral vakaların çoğunda germ hücrelerinden kalıtılan RB1 gen mutasyonu olsa da %5-6'lık bir grupta 13q14 delesyonu sonucu bilateral retinoblastom gelişmektedir. Bu hasta grubunda yüzde karakteristik dismorfik özellikler, iskelet anomalileri, çeşitli derecelerde motor-mental gerilik kliniği de retinoblastoma eşlik edebilir (38-40). Yüzdeki karakteristik özellikler ise kalın ve öne eğimli kulak lobları, yüksek ve geniş alın yapısı, belirgin filtrum ve kısa burun olarak sıralanabilir.

**Tablo 2 :**

BAŞVURU YAKINMALARI
Lökokori
Şaşılık
Kırmızı,ağrılı göz/glokom
Görmede azalma
Orbital selülit
Proptozis
Preauriküler lenfadenopati
Unilateral midriyazis
İris heterokromisi
Hifema
Nistagmus
Büyüme geriliği, tartı alamama
Santral sinir sistemi tutulumu varsa nörolojik bulgular

#### 2.4.1. Tanı

**Kırmızı refle testi:** Erken tanıda önemli yere sahip olan kırmızı refle testi Brückner tarafından ilk olarak 1962 yılında çocuklarda uygulanmıştır. İlk 6 ay içinde tüm çocuklara yapılması önerilen bu test sonucu anormal olan bebekler hızla bir göz doktoruna yönlendirilmeli, normal olan çocuklarda ise 1 yaşta ve 2 yaşta test tekrarlanmalıdır. Test için semptomimetik ve antikolinerjik ajanlarla pupil dilatasyonu sağlanmalıdır (41, 42). Testin uygulanması ise direkt oftalmoskop kullanılarak 80-100 cm mesafeden doktorun hastanın retinasına yönlendirdiği ışığın retinadan geri yansması sonucu oluşturduğu renge bakması esasına dayanmaktadır. Göz açıklığı zor sağlanan küçük çocuklarda ise göğüs hizasından 45 derece öne eğilerek tutmak fayda sağlamaktadır (Ritter manevrası). Test yapıldığında refle alınamıyorsa; kornea, lens, vitreus gibi gözün optik ortamlardaki saydamlığı kaybolduğundan olabilir; çünkü ışık fundustan yansıyıp geri gelememektedir. İki göz arasında refle farkı varsa yani bir gözdeki yansımanın tonu diğerinden farklıysa şaşılık, iki göz arasında refraksiyon farkı, kornea abrazyonu, iris kolobomu, aniridi, iris gelişim bozuklukları gibi durumlar düşünülebilir. Kırmızı refle yerine beyaz refle alınması ise retinoblastom, toksokariazis, retina ve koroid

kolobomu, prematür retinopatisi, Coats hastalığı, persisten fetal damarlanma durumlarında görülebilir (32).

Retinoblastomda erken tanı göz küresinin ve görmenin korunabilmesi açısından oldukça önem arz etmektedir. Kolay uygulanabilirliği sebebiyle kırmızı refle testinin sadece göz doktorları değil çocuk hekimleri, pratisyen hekimler, ebe ve hemşireler tarafından da bilinmesi gerekmektedir.

**Oftalmolojik Muayene:** Retinoblastomda tanı yöntemlerinden en önemlisi genel anestezi altında indirekt oftalmoskopi ile yapılan fundus muayenesidir. Histopatolojik tanı gerekli değildir (28-30). İğne ile biyopsi göziçi yayılımı neden olma riski yüzünden önerilmez. Oftalmoskopik muayenede tümöre ait belli başlı özellikler tanımlanmalıdır ( Tablo 3) (43).

**Tablo 3 :**

<b>TÜMÖRE AİT TANIMLANMASI GEREKEN ÖZELLİKLER</b>
✓ Lateralite (unilateral/bilateral)
✓ Retinadaki yerleşim yeri (arka kutup/anterior retina)
✓ Tümörlerin sayısı
✓ Tümörlerin çapı, kalınlığı
✓ Subretinal sıvı ve tümör tohumlanması varlığı
✓ Vitreusta tohumlanma (lokalize/yaygın)
✓ Tümörlerin optik disk ve makula ile anatomik ilişkisi

**Tanıda Radyoloji:** Retinoblastomda kitle içinde kalsifikasyon tümörün iyi bilinen özelliği olduğundan tümör kalınlığı ölçümünde ve tümörüçi kalsifikasyonu göstermede ultrasonografiden faydalanılabilir. Bir başka radyolojik yöntem olarak bilgisayarlı tomografi (BT) göziçi kalsiyum birikimini ve gözdışı tümör yayılımını değerlendirmede kullanılabilir; fakat özellikle bilateral olgularda ikincil kanser oluşma riski yüksek olan bu çocukları iyonize radyasyona maruz bırakmamak ve yumuşak dokuyu daha iyi değerlendirmek adına manyetik rezonans (MR) çekimi tercih edilen görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MR görüntüleme ile tümörün optik sinirin intraorbital kısmını invaze edip etmediği ve orbital yapılara yayılım olup olmadığı gibi bilgiler elde edilebilir. Gözdışı yayılımı göstermede en duyarlı yöntemdir; fakat gözdışı tutulumu olmayan olgularda mikroskopik optik sinir tutulumunu göstermede yardımcı değildir. Bu yöntem ek olarak pineal bölgede tümör varlığının gösterilmesi açısından da

(trilateral retinoblastom) değerlidir. Retinoblastom T1 ağırlıklı kesitlerde vitreusa göre hiperintens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise hipointens görüntü vermektedir.

Göziçi küçük tümörü olan hastalarda MR görüntüleme çoğu zaman yeterlidir. Tedavi öncesi daha ileri evreleme çalışmaları sadece optik sinire yayılım, masif koroidal tutulum gibi metastaz açısından yüksek riskli bulgular varsa yapılmalıdır (29, 30, 37). Bu durumlarda beyin omurilik sıvısında sitolojik inceleme, kemik iliği aspirasyonu/ biyopsi ile tarama ve kemik ağrısı varsa kemik taraması yapılması gereklidir.

## **2.4.2. Ayırıcı Tanı**

Göziçi retinoblastomla benzer klinik tablo oluşturabilecek hastalıkların %60'nı Toksokara Kanis endoftalmiti, persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV) ve Coats hastalığı oluşturmaktadır (30). Toksokara kanis endoftalmitine, nematod Toksokara Kanis'in larvası neden olur ve neredeyse her zaman çocuklarda görülür. Tanıda klinik öykü ve seroloji önemlidir. Primer vitreusun bir konjenital anomalisi olan PHPV'de ise regrese olmayan embriyonel damarlar retinayı çeker ve anterior dekolmana neden olur. Coats hastalığı ise periferik retinal vasküler telenjiektazilerle karakterize olup, bu anormal damarlardan kaynaklanan sızıntılar eksüdatif retinal dekolman oluşturur. Toksokara enfeksiyonu ve PHPV büyüme paterni açısından endofitik retinoblastomu, Coats hastalığı ise ekzofitik retinoblastomu taklit eder (30).

Dikkatli öykü alımı ayırıcı tanıya yön vermekte yardımcı olur. Örneğin evde evcil hayvan bulunması toksoplazma enfeksiyonunu, prematür doğum ve uzun süre yoğun bakım yatışı varlığı ise prematür retinopatisini düşündürmelidir. Retinoblastomla ayırıcı tanıya giren hastalıklar Tablo 4'te özetlenmiştir.

**Tablo 4 :**

<b>RETİNOBLASTOM AYIRICI TANISI</b>
Coats Hastalığı
Persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV)
Toksokariasis
Orbital selülit
Metastaz
Katarakt
Kolobom
Norrie hastalığı
Herpes simpleks retiniti
Sitomegalovirüs retiniti
Toksoplazmozis
Astrositik hamartom
Prematür retinopatisi (ROP)
Retina dekolmanı

### **2.4.3. Retinositom**

Retinoblastomlu hastaların yaklaşık % 5'inde tümör spontan regresyon gösterebilir. Bu tablo immunolojik faktörlere bağlı veya hızlı büyüyen tümörlerde yetersiz kanlanmaya bağlı gelişebilir. Deneyimli ellerde muayene yapıldığında retinositomu retinoblastomdan ayırabilecek üç özellik vardır: yarı saydam retinal kitle olması, retinal pigment epitel değişiklikleri ve vitreusta kalsifiye depolanmaların olmasıdır (44, 45). Koryoretinal atrofi alanlarının varlığı da tümör regresyonunu düşündürür (45). Retinositomu olan hastaların % 5'inde ilerleyen dönemde retinoblastoma malign dönüşüm gelişebileceğinden bu hasta grubunun da takip altında kalması gerekmektedir (44-47).

### **2.4.4. Göz dışı Yayılım**

Başvuruda ileri evre olan, glokom ya da buftalmus tablosunda gelen hastaların histolojik olarak metastatik hastalık riski yüksektir (48, 49). Göz dışı yayılım yolları Tablo 5'te özetlenmiştir. En sık optik sinir yoluyla yayılım görülmektedir. Optik sinir invazyonundan sonra sinir lifleri üzerinden optik kiazmaya ya da pia yoluyla subaraknoid aralığa yayılım

görülebilmektedir (30). Optik sinirden sonra ikinci sıklıkla koroid tutulumu yoluyla orbitaya yayılır. Bu noktada göz enükleazyona gitmişse metastatik riski öngörmek için histopatolojik olarak koroid tutulum fokal veya masif olarak tanımlanmalıdır. Kalınlığı ya da genişliği  $3\text{mm} \leq$  olan tümörler masif invazyon,  $< 3\text{mm}$  olanlar ise fokal invazyon olarak kabul edilmektedir (50). Elde edilen veriler ışığında tek başına fokal koroid invazyonunun ekstraoküler yayılım riskini arttırmadığı kabul edilmekteyken  $3\text{mm}$  üstündeki masif koroid tutulumunun riskle ilişkili olduğu düşünülmektedir (51, 52). Yaklaşık %30-40 hastada optik sinir ve koroid invazyonu birlikte görülmekte ve bu iki tutulumun beraber görülmesinin metastatik hastalık riskini arttırdığı savunulmaktadır (53, 54).

Bir diğer göz dışı yayılım da lenfatik dolaşım üzerinden olabilmektedir. Orbita ve göziçi dokularda lenfatik yapı olmamasına rağmen konjunktiva ve göz çevresi deride bulunan lenfatik kanallar aracılığı ile bölgesel lenf nodu metastazı görülebilir. Göziçi tümör tedavisiz bırakılırsa, yaklaşık altı ayda göz dışına yayılım gösterebilmektedir (30). Orbita yayılımı ise santral sinir sistemi (SSS) ve uzak metastazlar için risk faktörüdür. Retinoblastom optik sinir yoluyla SSS'ne, hematojen yolla da kemik ve kemik iliğine metastaz yapabilir. Göz dışı yayılım olduktan sonra hematojen ve lenfatik metastaz riski dramatik olarak artmaktadır. Metastatik hastalık %10-15 vakada görülmekle birlikte enükleasyon materyallerinin patolojik incelemesinde cerrahi kesi ucunda tümör varlığı mortaliteyi %80'e kadar yükseltebilmektedir (30).

**Tablo 5 :**

<b>RETİNOBLASTOMDA GÖZDİŞİ YAYILIM YOLLARI</b>
1. Tümörün direkt invazyonu <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Optik sinir aracılığıyla beyin</li><li>✓ Koroid aracılığıyla orbita ve yumuşak doku</li></ul>
2. Optik sinir üzerinden subaraknoid boşluktan <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Karşı optik sinir</li><li>✓ BOS aracılığıyla beyin ve omurilik</li></ul>
3. Hematojen yolla uzak organlara <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Lenf sistemi üzerinden lenf nodları</li><li>✓ Orbita ve kemik invazyonu</li></ul>
4. Lenfatik yayılım <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Konjunktiva ve göz kapağı</li><li>✓ Ciltteki lenfatik sistem ile bölgesel lenf nodları</li></ul>

## 2.4.5. İkincil Göz dışı Kanserler ve Trilateral Retinoblastom

Germ mutasyonu olanlarda daha sık olmak üzere ikincil kanserler retinoblastomlu hastalarda sıktır. Özellikle 1 yaş altında eksternal radyoterapi alan olgularda daha fazla ortaya çıkmaktadır. İkincil kanserlerin görülme sıklığı 10 yılda %10'a , 30 yılda ise %30'a ulaşmaktadır. En sık görülen ikincil kanser kafa kemikleri veya uzun kemiklerden kaynaklanan osteojenik sarkomlar iken (%33), ikinci sıklıkla yumuşak doku sarkomları ve cilt melanomu görülür (%25). Lösemiler, non-Hodgkin ve Hodgkin lenfomalar da diğer sık görülen ikincil kanserlerdir.

Pinealoblastom pineal veya parasellar bölgede gelişen PNET yapısında bir tümördür ve metastatik hastalık olarak kabul edilmemektedir. Görülme sıklığı unilateral hastalarda % 0.5 iken bilateral olgularda %5-15'e çıkar. Bilateral retinoblastomlu olgularda pineal bezde pinealoblastom varlığına "trilateral retinoblastom" denilmektedir. Trilaterallerin tanı yaşları 23 ay ile 48 ay arasında değişmekle beraber bilateral retinoblastom tanısı ve pineal kitlenin ortaya çıkması arasında ortalama 20 aydan fazla zaman geçmektedir (55, 56).

Pinealoblastomların pineal kistlerden ayrımı iyi yapılmalıdır. MR'da pinealoblastom bütün olarak kontrast tutarken pineal kistler sadece duvarda kontrast tutar, içeriği kontrast tutmaz. Son yıllarda kemoredüksiyon tedavilerin yaygın kullanılması ve eksternal radyoterapinin azaltılması trilateral retinoblastom görülme sıklığını oldukça azaltmıştır (57, 58).

## 2.5. EVRELEME

Retinoblastomun evrelemesinde günümüze dek en yaygın kullanılan sistem, 1960'larda geliştirilen, göziçi tümörlerde kullanılan Reese-Ellsworth (RE) evrelemesi olmuştur (Tablo 6). O dönemlerde gözün korunabilme olasılığı ancak eksternal radyoterapi (ERT) ile mümkündü. Bu evrelemede boyut, yerleşim, tümör sayısı ve vitröz tohumlanma açısından beş gruba ayrılan intraoküler hastalıkta, erken evre olan gözler, ERT sonrası enükleasyona gitmekten kurtulma şansı olanlardı. Grup V olarak tanımlanan tümörlerin enükleasyonsuz kurtulma şansı ise çok düşüktü. RE evrelemesi radyoterapi kullanılarak tümörlü gözün ve görmenin korunması açısından prognozu belirlerken uzun dönem sağkalımı belirlemede yetersiz kalmıştır (59). Kemoredüksiyon ve fokal oftalmolojik tedaviler 1990'ların ortalarında yaygınlaşmaya başladıkça RE evrelemesinde ön plana çıkarılan tümör çapı ve yerleşiminin fokal tedavi yanıtı açısından bilgi vermede yetersiz kaldığı, subretinal sıvı ve vitröz tohumlanma varlığının

prognoz açısından daha önemli olduğu farkedilmiştir. Shields ve arkadaşları tarafından 2006 yılında en yeni evreleme olarak Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması kullanıma girmiştir (International Classification of Retinoblastom/ ICRB) (Tablo 7) (60, 61). ICRB sınıflaması ile tümör yerleşimi ve boyutu yerine tümör tohumlanması, vitreusta tümör varlığı olup olmaması, subretinal sıvı varlığı üzerine daha çok odaklanılmış ve tedavi başarısı adına daha iyi öngörü sağlayan bir evreleme sistemi olmuştur. Romen rakamları yerine harfler kullanılmış kemoredüksiyondan fayda görmeyecek gözler (neovasküler glokomlu, gözdişi yayımlı, optik sinir, koroid ve sklera tutulumu olan) grup E içinde toplanmış ve bu gruba enükleasyon önerilmiştir. Güncel sınıflama yöntemleri ile eksternal radyoterapiden ve enükleasyondan korunmak amaçlanmaktadır.

**Tablo 6 :**

<b>REESE-ELLSWORTH EVRELEMESİ (İNTRAOKÜLER)</b>
<b>GRUP I : ÇOK OLUMLU</b> <b>Ia : Ekvator veya gerisinde 4 disk çapından küçük tümör</b> <b>Ib : Ekvator veya gerisinde birden fazla 4 disk çapından küçük tümör</b>
<b>GRUP II: OLUMLU</b> <b>IIa : Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında tümör</b> <b>IIb : Ekvator gerisinde 4-10 disk çapında birden fazla tümör</b>
<b>GRUP III: ŞÜPHELİ</b> <b>IIIa : Ekvatorun önünde herhangi bir büyüklükte tek tümör</b> <b>IIIb : Ekvatorun gerisinde 10 disk çapından büyük tümör</b>
<b>GRUP IV: OLUMSUZ</b> <b>IVa : Bazıları 10 disk çapından büyük çok sayıda tümör</b> <b>IVb : Ora serrataya uzanan tümör</b>
<b>GRUP V: ÇOK OLUMSUZ</b> <b>Va : Retinanın yarısından fazlasını tutan tümörler</b> <b>Vb : Vitröz tohumlanma</b>



Tablo 7 :

ULUSLARARASI RETİNOBLASTOM SINIFLAMASI (ICRB)		
GRUP	KISA TANIM	ÖZELLİKLER
A	<b>Küçük tümör</b>	Retinoblastom $\leq 3$ mm*
B	<b>Büyük tümör</b>	Retinoblastom $> 3$ mm* veya - Makula : Maküler yerleşimli retinoblastom (foveolaya mesafe $\leq 3$ mm) - Jukstapupiller : Jukstapupiller yerleşimli retinoblastom (diske mesafe $\leq 1,5$ mm) - Subretinal sıvı : Ek subretinal sıvı (marjinden mesafe $\leq 3$ mm)
C	<b>Fokal tümör tohumlanması</b>	<b>Tümör tohumlanması olan retinoblastom</b> Ana tümörden $\leq 3$ mm mesafede subretinal Ana tümörden $\leq 3$ mm mesafede vitreusta Ana tümörden $\leq 3$ mm mesafede vitröz ve subretinal
D	<b>Yaygın tümör tohumlanması</b>	<b>Tümör tohumlanması olan retinoblastom</b> Ana tümörden $> 3$ mm mesafede subretinal Ana tümörden $> 3$ mm mesafede vitreusta Ana tümörden $> 3$ mm mesafede vitröz ve subretinal
E	<b>Yaygın retinoblastom</b>	Globun %50'sinden fazlasını kaplayan yaygın retinoblastom veya neovasküler glokom Ön kamara, vitreus veya subretinal aralıkta kanamaya bağlı opak ortam Postlaminar optik sinir, koroid ( $> 2$ mm), sklera, orbita, ön odacıkta invazyon
*: Bazal çap veya kalınlığı 3 mm olan tümörü tanımlar		

Grabowski ve Abramson ise hem intraoküler hem de ekstraoküler hastalığı kapsayan bir evreleme geliştirmiştir (62)(Tablo 8).

**Tablo 8 :**

<b>GRABOWSKI – ABRAMSON EVRELEMESİ (İNTRAOKÜLER &amp; EKSTRAOKÜLER)</b>	
<b>EVRE</b>	<b>TÜMÖR YERLEŞİMİ VE YAYILIMI</b>
<b>I.</b>	<b>İNTRAOKÜLER HASTALIK</b>  <b>a : retinal hastalık</b> <b>b : lamina kribrozaya yayılım</b> <b>c : uveal yayılım</b>
<b>II.</b>	<b>ORBİTAL HASTALIK</b>  <b>Orbital tümör</b> <b>a1 : dağınık episkleral hücreler</b> <b>a2 : tümör kitlesi</b> <b>Optik sinir</b> <b>b1 : distalde tutulum var, kesi ucu ve meninksler temiz</b> <b>b2 : kesi ucunda veya meninkslerde tümör</b>
<b>III.</b>	<b>METASTAZ</b>  <b>a : sadece kemik iliği tutulumu</b> <b>b : fokal kemik lezyonu ± kemik iliği tutulumu</b> <b>c : diğer organ tutulumları</b>

Hastalık evrenirken oftalmolojik muayene bulguları, radyolojik görüntülemeler ve enükleasyon yapılmışsa histopatolojik inceleme sonuçları kullanılır. Enükleasyon yapılan olgularda patolojik TNM sınıflaması da kullanılmaktadır (Tablo 9). Ekstraoküler yayılım şüphesi olan olgularda ileri metastatik taramalar yapılmalıdır. Güncel klinik verilere bakıldığında intraoküler sınırlı kalan tümörlerde sistemik metastazın gözlenmemesi sebebiyle eskiden pek çok hastaya tanı anında yapılan kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi, lomber ponksiyon gibi işlemler sadece metastatik olduğu düşünülen olgular için kullanılmalıdır. Retinoblastomlu hastalarda evreleme tetkikleri ve endikasyonları Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 9 :**

<b>RETİNOBLASTOMDA PATOLOJİK TNM SINIFLAMASI</b>	
<b>Primer tümör (pT)</b>	<b>pTX:</b> primer tümör belirlenemiyor <b>pT0 :</b> primer tümör gösterilemiyor <b>pT1 :</b> tümör retina, vitreusa veya subretinal alana sınırlı; optik disk invazyonu yok
<b>pT2: Optik sinir ve optik katmanlarda minimal invazyon</b>	<b>pT2a:</b> tümör optik siniri invaze etmiş, lamina kribrozayı aşmamış <b>pT2b:</b> tümör koroide fokal invazyon yapmış <b>pT2c:</b> tümör optik siniri lamina kribrozaya kadar ve koroidi fokal olarak invaze etmiş
<b>pT3: Optik sinir ve optik katmanlarda belirgin invazyon</b>	<b>pT3a: tümörün optik disk invazyonu lamina kribrozayı aşmış, rezeksiyon sınırında tümör izlenmez</b> <b>pT3b :</b> koroidin masif invazyonu <b>pT3c :</b> tümör lamina kribrozayı aşmıştır, koroidde masif tutulum vardır ancak rezeksiyon sınırında tümör izlenmez
<b>pT4: Ekstraoküler tümör yayılımı</b>	Optik sinir kesi sınırında tümör mevcut Sklera yoluyla orbita invazyonu var Anterior/ posterior uzanım ile orbitaya yayılım Beyne uzanım Optik kiyazmaya ve devamında beyne uzanım
<b>Bölgesel lenf nodları (pN)</b>	<b>pNX:</b> saptanmış bölgesel lenf nodu metastazı yok <b>pN0:</b> bölgesel lenf nodu metastazı yok <b>pN1:</b> bölgesel lenf nodu metastazı var
<b>Uzak metastaz (pM)</b>	<b>pMX:</b> saptanmış uzak metastaz yok <b>pM0:</b> uzak metastaz yok <b>pM1a:</b> kemik iliği <b>pM1b:</b> diğer bölgeler

**Tablo 10 :**

<b>RETİNOBLASTOMDA EVRELEME TETKİKLERİ VE ENDİKASYONLARI</b>	
<b>İNCELEME</b>	<b>KİME YAPILMALI</b>
Fundus incelemesi	Retinoblastom düşünülen her hasta
Beyin ve orbita BT veya MR	Retinoblastom tanısı almış her hastada
BOS ve kemik iliği örnekleme	Enükleasyon yapıp patolojisinde risk kriterleri olan hastada
Spinal MR, kemik sintigrafisi	Orbita, lenf nodu ve/veya uzak metastaz saptanmışsa

## 2.6. TEDAVİ

Hangi evrede olursa olsun retinoblastom tedavisinde en önemli hedef tartışmasız olarak hastanın hayatını kurtarmak ve sağkalım oranlarını düşürmeden olabildiğince görmeyi koruyabilmektir. Görme korunmasının mümkün olmadığı olgularda da estetik olarak göz küresinin yerinde kalmasını sağlamak bir diğer amaçtır. Özellikle bilateral olgularda her iki gözü de enükleasyondan koruyabilmek amacıyla fokal tedaviler denenmeli ve tümörün tedaviye yanıtı takip edilmelidir. Tedavi ekibinde pediatrik onkoloji, oftalmoloji, radyoloji, patoloji, radyasyon onkolojisi uzmanlarının yanı sıra klinik genetik uzmanı, çocuk psikoloğu da yer almalıdır (63).

Retinoblastom tedavisinde en güncel yaklaşımlar:

- Cerrahi
- Radyoterapi
- Kemoterapi dışı fokal tedaviler
- Fokal ve sistemik kemoterapi
- İntraoküler hastalığın tedavisi
- Ekstraoküler hastalığın tedavisi başlıkları altında ele alınıp incelenecektir.

### 2.6.1. Cerrahi

**Enükleasyon:** Göz küresinin göz çevresindeki yağ dokusu ve gözü hareket ettiren kaslar yerinde bırakılarak çıkarılmasıdır. Bir asır öncesinde retinoblastomun bilinen tek tedavi yöntemi iken günümüzde unilateral vakalarda, ileri evre göziçi hastalıkla gelen ve optik sinir, koroid veya orbita tutulumu olan ileri evre tümörlü gözlerde özellikle glokom, ön kamara invazyonu, rubeosis iridis varsa veya tümörlü gözün görme umudu yoksa enükleasyon tercih edilir. Bilateral hastalıkta ise kemoterapiye yanıt vermeyen ve ileri evre olan göz veya diğer tedavi yöntemlerine yanıt alınamayan tümörlerde enükleasyon önerilmektedir (28-30, 61, 64-66). Tek taraflı ileri evre retinoblastomlarda en uygun tedavi seçeneğidir.

Retinoblastom tedavisinde enükleasyon oranlarının yıllara göre araştırıldığı yayınlarda gerek unilateral gerekse bilateral olgularda giderek göz ve görme koruyucu tedavilere yer verildiği görülmektedir (67). Amerika'da 2004 yılında yayınlanan bir çalışmada bilateral olgulardaki her iki göze enükleasyon uygulanma oranlarının son 50 yılda %36 gibi yüksek oranlardan %7 gibi daha makul oranlara indiği görülmüştür (65).

Enükleasyon işlemi göz küresinin perfore olmamasına ve optik sinirden mümkün olduğunca uzun bir kısım (10-15mm) çıkarılmasına dikkat edilerek uzman bir oftalmolog tarafından yapılmalıdır. Enükleasyon sonrası yerleştirilecek protez göz küresi hem kozmetik açıdan faydalı olacak hem de orbitanın çatısını koruyacaktır, böylece ilk 2 yaşta görülen göz küre küçülmesi ve yüzde asimetrik görünüm önlenmektedir. Bir başka cerrahi yöntem olan orbital ekzenterasyonun kullanımı günümüzdeki kemoredüksiyon ve agresif fokal tedavi yöntemleri sayesinde önemli oranda düşmüştür (30, 33).

## 2.6.2. Radyoterapi

Retinoblastomun radyosensitif bir tümör olması sebebiyle fokal terapilerle birlikte kullanıldığında radyoterapinin yüz güldürücü tümör kontrolü sağladığı bilinmektedir; fakat özellikle RB1 gen mutasyonu saptanan olgularda ileri dönemde ikincil kanser sıklığını arttırması ve iyonize radyasyonun diğer etkilerine hastaların 5 yaş altı gibi oldukça erken bir dönemde maruz kalması radyoterapiyi geri plana atarken kemoterapi ile birlikte fokal tedavi yöntemlerini ön plana çıkarmıştır.

**Eksternal Radyoterapi (ERT):** Yarım asır kadar önce enükleasyona bir alternatif olarak 1960'lardan 1990'ların ortalarına kadar yaygın olarak kullanılmıştır. Bu sayede erken evre bazı retinoblastom olgularında gözün korunması mümkün olmuştur. Reese-Ellsworth evrelemesine göre Grup I-III tümörlerde gözü koruma oranları %95'lerde iken, Grup IV-V gözlerde lokal kontrol oranı %50'lerde kalmaktadır (30, 33, 68). Diğer taraftan, ERT'nin kronik kuru göz, katarakt, retinopati, optik nöropati, yüz asimetrisi gibi yan etkileri ve herediter olgularda RT sahasında ikincil kanser riskinin ortaya konması farklı tedavi arayışlarını tetiklemiştir (69, 70). Klinikte kullanımı taban çapı 12-20 mm, kalınlığı 8-10 mm olan retinoblastomda yaygın vitreus ve subretinal tohum varlığında ve diğer tedavi seçeneklerine yanıt alınmadığında son seçenek olacak şekilde kısıtlanmıştır. Ortalama 40-45 Gy tepe dozu kullanılır. Özellikle bilateral olgularda kullanılırken daha dikkatli düşünülmeli, RB1 gen mutasyonunun ilerleyen yaşlarda ortaya çıkaracağı diğer maligniteler göz önünde bulundurulmalıdır. ERT ile tedavi edilen herediter retinoblastomlu hastalarda ikincil kanser gelişimi için kümülatif risk %35 iken, RT almayanlarda bu oran %6 civarındadır (71). Bu risk özellikle 1 yaşından küçük hastalarda artmaktadır (72). Radyoterapide, göz küresinin tümör içeren tüm alanı ile optik sinirin en az 1 cm'lik bir bölümü ışınlama sahasına girer. Tedavi süresince lens koruyucu teknikler ile gözün korunma oranları arttırılmalıdır (73, 74). Tüm göze ERT uygulayarak, Reese-Ellsworth grup I - V gözlerde %60'a varan kür elde edilmiştir (73). ERT sonrası retinoblastom yinelenmesi

tedaviden 1-4 yıl sonra görülebilse de fokal tedavilerin etkinliği ile göz koruma oranları arttırılmıştır (73, 74). Özellikle erken yaşta baş bölgesine radyoterapi almanın oluşturacağı yan etkilerin azaltılmasında güncel yaklaşım ise Proton Radyoterapi ve “intense modulated RT” (IMRT) gibi konvansiyonel ERT’ye alternatif yöntemlerin kullanılmasıdır (75-78).

**Episkleral Plak Brakiterapi:** Retinoblastom tedavisinde brakiterapinin amacı iyod 125 ve rutenyum 106 içeren radyoaktif implantın tümörün kaidesine yakın bir yerde sklera üzerine yerleştirilerek tümörün transskleral ışınlanmasıdır. En sık iyod 125 içeren plaklar kullanılmaktadır. Bu yöntemle tümöre iki-dört gün içinde 4000-4500 cGy’lik doz verilirken, çevredeki normal dokunun korunması en önemli amaçtır. Plak radyoterapi, kaidesi <16mm ve kalınlığı <8mm olan tümörlerde primer tedavi olarak veya daha yaygın olarak ERT dahil, önceki tedavilere yanıtız tümörlerde kullanılır (79-83). Bu yöntem aynı zamanda çevresinde fokal vitröz tohumlanması olan makuladan uzak yerleşimli tümörlerde de kullanılabilir; ancak uygulamaların %70 endikasyonunu yineleme göstermiş tümörler oluşturmaktadır. Plak radyoterapi, ERT’nin yan etkilerinden kaçınmak veya kullanımını geciktirmek amacıyla, özellikle primer kemoterapi almış ve konsolidasyon tedavisi gerektiren olgularda düşünülmelidir. İşlemin kısa olması ve episkleral yerleşimle göz dışı yapıların radyasyondan korunması da plak brakiterapinin ERT’ye üstünlükleridir. Yöntemin relatif kontrendikasyonu daha büyük tümörler ve makulayı tutan tümörlerdir. Yan etkiler ERT’den daha az olup, optik nöropati, radyasyon retinopatisi ve katarakt gelişebilir; bu yöntemle ERT’nin aksine ikincil malign tümör oluşumu bildirilmemiştir.

### 2.6.3. Fokal Tedaviler

Fokal oftalmolojik tedaviler lazer fotokoagülasyon, termoterapi, kriyoterapi ve plak radyoterapidir (plak brakiterapi). Fokal tedavi seçimi yapılırken tümörün boyutu ve yerleşimi dikkate alınmaktadır. Özellikle 1-2 kür sistemik kemoredüksiyon ile küçültülmüş tümörlerde daha etkili olunmakta ve daha fazla retinal hücre fokal tedavi komplikasyonlarından korunmaktadır.

**Lazer fotokoagülasyon:** Bu yöntem gözün ekvatorunun arkasında kalan küçük retinoblastomların lokal tedavisinde kullanılır. Günümüzde transpupiller termoterapinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle nadiren kullanılmaktadır. Tümöre giden tüm kan damarlarını vasküler koagülasyon ile iskemik bırakmak üzere Argon lazer, Diod lazer veya Xenon arc fotokoagülasyon kullanılır ve hedef doku sıcaklığı 60°C’nin üzerine çıkarılmaktadır. Tedavinin başarısı tümör çapı ile ilişkilidir ve kaidesi  $\leq 4.5$  mm ve kalınlığı  $\leq 2.5$ mm olan

tümörlerde tercih edilmektedir. Vitröz ve subretinal tohum varlığında kullanılmamalıdır. İnternal membran zedelenmesi yaparak vitröz tohumlanma oluşturabileceği için tümör üzerine doğrudan atış yapılmamalıdır. Etkin olabilmesi için aylık aralarla 2-3 seans uygulama gerekir. Retinoblastom tedavisinde başarı %75'tir, %25 nüks gelişebilir. Retinal ayrılma, retinal vasküler oklüzyon, retinal traksiyon ve preretinal fibroz gibi komplikasyonlar açısından dikkatli olunmalıdır (84, 85).

**Transpupiller termoterapi:** Bu yöntemle lazer fotokoagülasyonda erişilen ısıdan daha azına ulaşarak tümör içinde DNA hasarı ve sitolitik etkiler amaçlanmaktadır. Lazer fotokoagülasyondaki kadar yüksek ısılara ulaşılmadan tümör 45°C - 60°C'ye kadar ısıtılarak tahrip edilir. Termoterapi, çapı <3mm olan, vitröz veya subretinal tümör tohumlanması olmayan küçük retinoblastomların tedavisinde kullanılır. Tedavi başarısı %86 iken %14 oranla nüks gelişebilir. Fokal iris atrofisi, paraksiyel lens opasitesi, optik disk atrofisi, retinal traksiyon, optik disk ödemi, retinal vasküler oklüzyon, retinal ayrılma ve korneal ödem termoterapi komplikasyonları arasında sayılabilir.

**Kriyoterapi:** Kriyoterapi işleminde tümör dokusunu nitroz oksit gazıyla hızla dondurmak amaçlanmaktadır. Tümörü besleyen damarlarda oluşan vasküler endotel hasar ve buna ikincil olarak meydana gelen tromboz ve infarkt sebebiyle tümör boyutunda küçülme sağlanır. Daha ön planda küçük, anterior yerleşimli tümörlerin primer tedavisinde veya daha önce tedavi edilip yinelemiş küçük tümörlerin tedavisinde kullanılır. Genellikle aylık aralıklarla bir veya iki seans uygulanır. Diğer yöntemlere oranla komplikasyonları daha nadirdir. Geçici konjunktival ödem ve lokalize seröz retinal ayrılmalar, vitröz hemoraji görülebilir (86, 87). Tedavi ile tümörde %70 oranında gerileme görülürken %30 nüks gelişebilir.

## 2.6.4. Fokal ve Sistemik Kemoterapi

### Fokal Kemoterapiler

Sistemik kemoterapinin yan etkilerini en aza indirmek ve tümör üzerinde fokal kontrol sağlamak adına intraoküler retinoblastom tedavisinde kemoterapinin göziçi veya çevresine uygulanması yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan gözlemlerde özellikle göziçi sıvılara ve kan-beyin bariyerine geçişi iyi olan karboplatinin tümördeki küçültücü etkisinin doz bağımlı olduğu farkedilmiş, daha yüksek konsantrasyonlar amaçlandığı için perioküler uygulamalar sıklaşmıştır (88).

**İntraarteryel Kemoterapi (İAK):** Japonya’da 2000’li yılların başında geliştirilen bir teknikle femoral arterden oftalmik arter ostiumuna skopi altında ulaşılmakta ve 30 dakika süren infüzyonlarla melfalan, topotekan ya da karboplatin gibi kemoterapi ajanları verilmektedir. Bu teknik kullanılan kemoterapi ajanlarının sistemik yan etkilerini en aza indirirerek dokuda yüksek konsantrasyonlar oluşturabilmeyi sağlamış ve diğer fokal tedavi yöntemlerinin arasından sıyrılarak ön sıralarda yerini almıştır. İşlem esnasında oftalmik arter tıkanıklığını önlemeye ve kemoterapi ajanlarının internal karotis artere kaçışını engellemeye özen gösterilmelidir. Çoğu hastada ayda bir olmak üzere 3 kür tedavi olarak planlanmaktadır. En sık melfalan kullanılırken hastada yaygın vitröz tohumlanma varsa dokuya geçişi daha iyi olan topotekan da tercih edilebilir. Femoral arterden erişimi sağlayabilmek ve vasküler yapıları koruyabilmek adına 3 aydan küçük veya 7 kilogramın altında olan hastalara yapılmamalıdır.

İAK yöntemi kullanılan hastaların 5 yıllık izleminin yapıldığı bir çalışmada %94 hastada solid tümörde tam regresyon, subretinal tohumlanmalarda %95 ve vitröz tohumlanması olanlarda %87 regresyon saptanmıştır. Yakın zamanda ileri evrelerde ilk fokal tedavi olarak İAK kullanılan hastalarda göz kurtarma sonuçlarının %95’lere yükseldiği gözlemlenmiştir (89, 90). İşlemin komplikasyonları arasında vitröz hemoraji, retina ve koroidde mikroemboli, göz kapağı ödemi, koroid veya optik atrofi, oftalmik arter stenozu, görme kaybı sıralanabilir (91). Yöntemin deneyimli uygulayıcı gerektirmesi , sadece büyük merkezlerde yapılabilmesi ve pahalı bir tedavi seçeneği olması sebebiyle özellikle unilateral ileri evre olgular için çoğu zaman ilk seçenek olarak enükleasyon kullanılmaktadır (92).

**İntravitreal Kemoterapi (İVK):** Retinoblastom tedavisinde karşılaşılan en önemli zorluklardan biri de fokal tedavilere ve sistemik kemoterapiye yanıt vermeyen subretinal ve vitröz tohumlanması olan tümörlerin tedavi yönetimidir. Vitreusun damardan fakir yapısı buradaki tümör dokusuna ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Bu problemden yola çıkılarak yüksek miktarlarda vitreal kemoterapi uygulayabilmek için pars plana altından vitreusa kemoterapi uygulama yöntemi geliştirilmiştir. İntravitreal uygulamadan ilk dönemlerde girişim bölgesinde tümör ekimi yapabileceği düşünülerek uzak durulsa da ince iğne kullanılması ve işlem sonlandırılmadan iğnenin dondurularak çekilmesi riski en aza indirmektedir (93). Standard tedavilere yanıtız veya tekrarlayan vitröz tohumlanması olan tümörlerde kullanılabilir (94, 95). En sık kullanılan ajan melfalandır. Enjeksiyon sonrası yanıtı göre değişse de genellikle haftada ya da iki haftada bir 6 kür enjeksiyon uygulanmaktadır. Yan etki profiline bakıldığında ise geçici vitröz kanama, koryoretinal atrofi ve ekstraoküler tümör yayılımı olabileceği akılda tutulmalıdır (93, 96, 97).



**Perioküler kemoterapi:** Kemoterapi ajanlarının intraoküler tümörde kullanılmasının bir başka yöntemi de perioküler olarak subkonjunktival ya da subtenon enjeksiyon yaparak intravenöz yolla oluşturulan konsantrasyonun 6-10 katı miktarlara ulaşabilmektir. Tekrarlayan tümörlerde ve sistemik kemoterapi etkisine yardımcı olarak özellikle ileri evre bilateral gruplarda kullanılabilir (98). Karboplatin ya da topotekan tercih edilebilir. Orbita ve göz kapağı ödemi, ekimoz, orbital yağ atrofisi, kas fibrozu sonucu strabismus ve optik atrofi yan etki olarak görülebilir (99-101).

**Sistemik Kemoterapi:** Retinoblastom tedavisinde sistemik kemoterapinin kullanılmasının iki amacı vardır: İlk olarak intraoküler ileri evre hasta grubunda fokal tedavi etkinliğini arttırmak ve tümör boyutlarında küçülme sağlamak için “kemoredüksiyon” yapılması, ikinci olarak da ekstraoküler tutulumu olan ya da histolojik örneklemelerde metastatik hastalık açısından yüksek risk taşıyan hastalarda (postlaminar optik sinir tutulumu, masif koroidal invazyon gibi) daha yüksek doz “adjuvan” tedavi uygulanmasıdır. Fokal tedaviler olmaksızın tek başına kemoredüksiyon kullanıldığında çoğu olguda uzun süreli tümör kontrolü sağlanamadığı çalışmalarla saptandığından kemoredüksiyon tedavileri fokal göziçi tedavilerle birlikte kullanılmaktadır (102-104). Çoğu merkez ileri evre bilateral vakalarda enükleasyondan önce sistemik kemoterapi tercih etmektedir. Bu yolla hem metastazdan korunma amaçlanırken hem de pinealoblastom gelişimine engel olunmaktadır. Tedavide kullanılan ajanlar ise mikrotübül inhibitörleri (vinkristin, paklitaksel), platinum türevleri (sisplatin,karboplatin), topoizomeraz 2 inhibitörleri (tenopozid,etopozid), alkilleyici ajanlar (siklofosamid, ifosfamid), antrasiklinler (doksorubisin, idarubisin) ve topoizomeraz 1 inhibitörleri (topotekan) olarak sıralanabilir (105, 106).

Kemoredüksiyon amaçlı kullanılan sistemik kemoterapi rejimleri merkezlere göre farklılık gösterse de en yaygın olarak kullanılan rejim: vinkristin, etoposid ve karboplatinden oluşan “VEC” kombinasyonudur (58, 107-112). Bazı merkezler etoposid-karboplatin veya vinkristin-karboplatin şeklinde ikili kombinasyon veya tek karboplatin kullanmıştır (108, 110, 113, 114). Kemoredüksiyon amacıyla verilen tedavide ayda bir maksimum altı kür verilmekte, iki ya da üçüncü kürden sonra tümör boyutunda küçülme ve subretinal sıvı miktarında azalma gerçekleştikten sonra, her bir tümöre uygun olan fokal tedaviler verilmeye başlanmaktadır. Kemoredüksiyon ile tümör kaidesinde %35, tümör kalınlığında %50’ye varan küçülme elde edilebilmektedir. Ayrıca total retinal ayrılma varken tedaviye başlanan gözlerin %76’sında subretinal sıvının tamamen gerilediği bildirilmiştir (115). Kemoredüksiyon ile, RE evre I–IV tümörlerde %85 - %100 ve evre V tümörlerde %39 - %47 oranında gözün korunabildiği

bildirilmiştir (103, 104). Gözün ve görmenin kemoredüksiyon ile korunabilirliği tümörün çapı ve yerleşiminden çok subretinal alanda sıvı varlığı, vitreusta tümör tohumlanması olup olmaması ile ilişkilidir (60, 116). Başarılı erken sonuçlara karşın vitröz ve subretinal tohumlanması olan özellikle uzak yerleşimli tümörlerin kemoredüksiyona rağmen yineleme gösterebilecekleri görülmüştür (109, 114, 117, 118). Bu gruptaki olgularda tümör tedaviye iyi yanıt verip regresyon ve kalsifikasyon gösterse de 1-3 yıl sonra yineleme riskleri vardır (30, 66, 118).

## 2.6.5. İntraoküler Hastalığın Tedavisi

**Unilateral vakalar:** İntraoküler olgular için enükleasyon tek başına %85-90 tedavi edicidir ve enükleasyon sonrası uzun dönem izlemeler yüz güldürücüdür (52, 119-121).

Tablo 11'de RE ve ICRB evrelemesine göre intraoküler retinoblastom tedavi seçenekleri sunulmuştur.

**Tablo 11 :**

İNTRAOKÜLER RETİNOBLASTOM TEDAVİSİNDE ÖNERİLEN YAKLAŞIM					
RE EVRESİ	ICRB EVRESİ	FOKAL TEDAVİ	İNTRAARTERYEL KT	SİSTEMİK KT	RADYOTERAPİ
I-II	A	+	Fokal tedaviye yanıtızsızsa +	Fokal tedaviye yanıtızsızsa +	Fokal tedaviye veya kemoterapiye yanıtızsızsa +
I-III	B	+	3-5mg melfalan (3-6 kür)	Vinkristin+ karboplatin (2-6 kür )	Fokal tedaviye veya kemoterapiye yanıtızsızsa +
IV-V	C-D	+	3-5mg melfalan (3-6 kür) <i>(ikinci olarak topotekan ya da karboplatin eklemeyi düşün)</i>	Vinkristin+ karboplatin +etopozid (6 kür )± subkonjunkt ival karboplatin	Fokal tedaviye veya kemoterapiye yanıtızsızsa + <i>(masif vitröz tohumlanma varsa EBRT düşün)</i>
Vb	E	ENÜKLEASYON			

Enükleasyona giden intraoküler unilateral vakalarda patoloji materyalinin detaylı incelenmesi ve metastatik risk faktörleri açısından klinisyene bilgi sunulması tedavi yönetimi için önem arz etmektedir. Koroidin sahip olduğu zengin kanlanmanın hematojen metastaza

sebepl olabileceği savunulsa da bazı çalışmalarda koroid invazyonunun postlaminar optik sinir tutulumuyla birlikteliği artmış risk olarak tariflenmektedir (82, 120). Bu çalışmalarda izole koroid tutulumu olan hastalara sadece enükleasyon yapılıp adjuvan kemoterapi verilmediğinde relaps oranlarının %5'i geçmediği görülmüştür. Bu sebeple histolojik olarak izole koroid tutulumunda kemoterapi verme kararı kliniklerin tercihlerine göre şekillenmektedir. Örneğin ocuk Onkoloji Grubu (Children's Oncology Group) izole masif koroidal tutulumu olan ya da hangi derecede olursa olsun koroid ve optik sinir birlikte tutulumunda (prelaminar optik sinir tutulumu dahil) adjuvan kemoterapi önerirken; Latin Amerika'daki merkezlerin çoğu, optik sinirdeki tutulum postlaminar değilse koroid+optik sinir tutulumuna kemoterapi önermemektedir. Yaygın görüş ise postlaminar optik sinir tutulumu durumunda adjuvan tedavi verilmesi yönündedir (52, 83, 122-124).

Enükleasyon sonrası cerrahi sınırdaki tümör saptanan olgularda ise önerilen yaklaşım adjuvan sistemik kemoterapi, intratekal kemoterapi ve radyoterapi birlikteliğidir (119, 120, 122). Bu hasta grubunun sağkalımı %40-%70 arasında değişmektedir. İntratekal tedavide kullanılan metotreksat, sitarabin, deksametazon gibi ilaçların potansiyel nörotoksik etkileri sebebiyle bu tedavi giderek yerini daha yoğun ve yüksek doz intravenöz kemoterapiye bırakmaktadır (120) (Tablo 12).

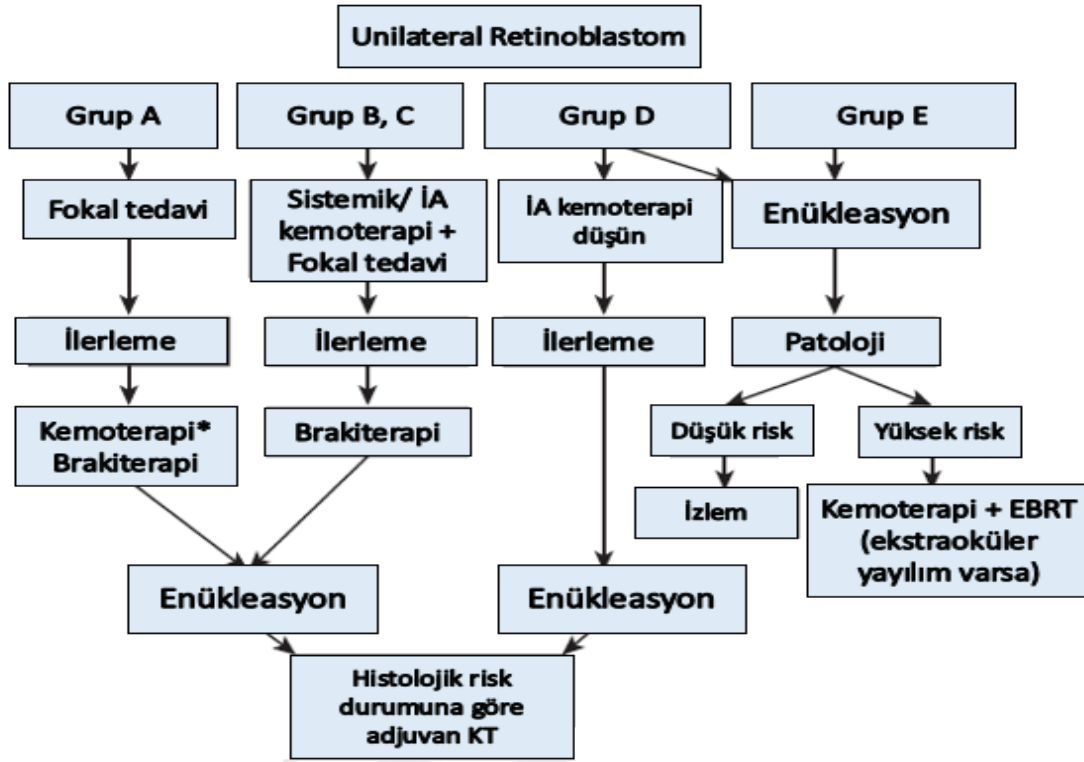
**Tablo 12 :**

YÜKSEK RİSK HİSTOPATOLOJİSİNE SAHİP HASTALARDA ADJUVAN KEMOTERAPİ			
PROTOKOL	İLAÇLAR	DOZLAR	KÜR SAYISI
COG-ARET0332	Vinkristin Karboplatin Etopozid	0,05 mg/kg (1.gün) 18,6 mg/kg (1.gün) 5 mg/kg (1.-2.gün)	6
CHANTADA VE ARK.	Vinkristin Siklofosfamid İdarubisin Karboplatin Etopozid	0,05 mg/kg (1.gün) 65 mg/kg (1.gün) 10 mg/m <sup>2</sup> (1.gün) 18,7 mg/kg (<10kg) (1.-2.gün) 560 mg/m <sup>2</sup> (≥10kg) (1.-2.gün) 3,3 mg/kg (<10kg) (1.-2.-3.gün) 100 mg/m <sup>2</sup> (≥10kg) (1.-2.-3.gün)	1,3,5,7 2,4,6,8
St.JUDE ÇOCUK HASTANESİ*	Vinkristin Siklofosfamid Doksorubisin Vinkristin Karboplatin Etopozid	0,05 mg/kg (<1 yaş)(1.gün) 1,5 mg/m <sup>2</sup> (≥1 yaş)(1.gün) 40 mg/kg (<1 yaş)( 1.gün) 1,200 mg/m <sup>2</sup> (≥1 yaş)(1.gün) 1,5 mg/kg (<1 yaş)(1.gün) 45 mg/m <sup>2</sup> (≥1 yaş)(1.gün) 0,05 mg/kg (<1 yaş)(1.gün) 1,5 mg/m <sup>2</sup> (≥1 yaş)(1.gün) 6.5 mg/ml/dakika(1.gün) (eğri altında kalan alanı tamamlayacak şekilde) 3,3 mg/kg (<1 yaş) (1.-2.-3.gün) 100 mg/m <sup>2</sup> (≥1 yaş) (1.-2.-3.gün)	1,3,5 2,4,6

\*: Sullivan EM, Wilson MW, Billups CA, Wu J, Merchant TE, Brennan RC, Haik BG, Shulkin B, Free TM, Given V, Rodriguez-Galindo C. Pathologic risk-based adjuvant chemotherapy for unilateral retinoblastoma following enucleation. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2014 Aug;36(6):e335 'den alınmıştır.

ICRB'ye göre gruplanmış intraoküler unilateral retinoblastom olgularında tedavi yönetimi Şekil 1'de verilmiştir.

Şekil 1 :



\*: Sistemik veya İntraarteryel

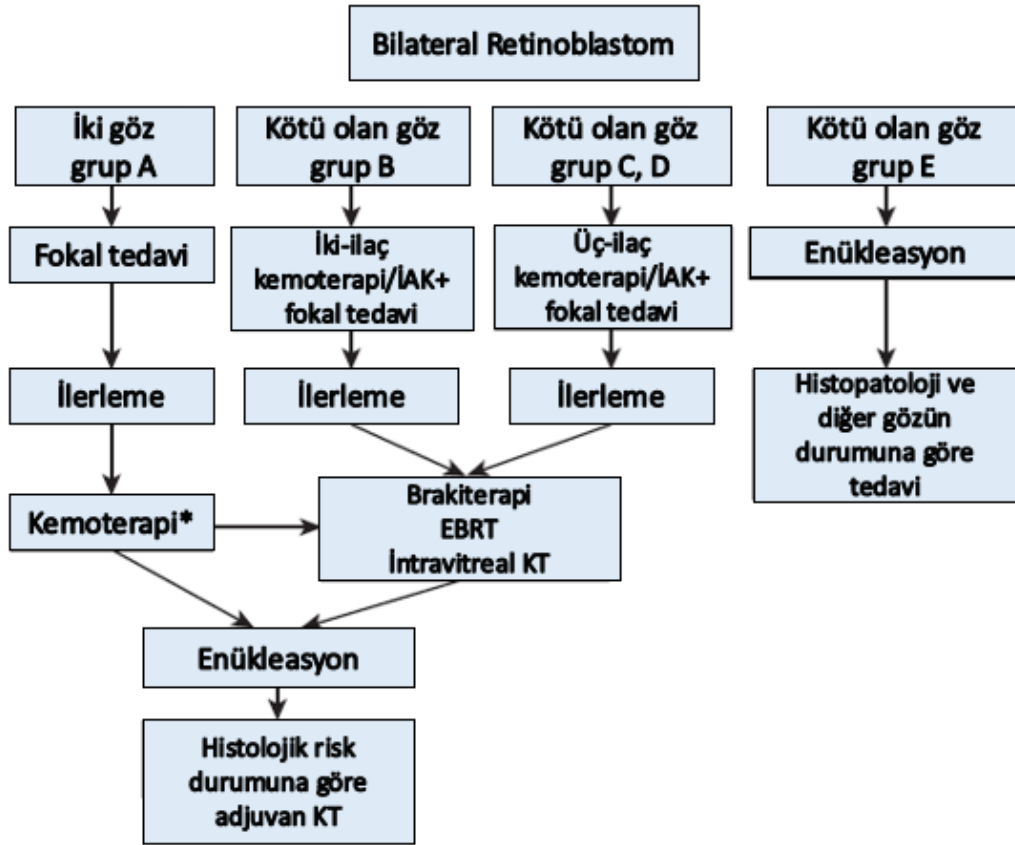
**Bilateral vakalar:** Geçmişte bilateral vakaların yönetimi ileri evre göze enükleasyon uygulayıp kalan göze de eksternal radyoterapi yapılması şeklindeyken radyoterapinin ikincil yan etkilerinin farkına varılması bu hasta grubunda yeni ve göz koruyucu yaklaşımların bulunmasına sebep olmuştur (125, 126). Bu farkındalıkla gelen güncel tedavi yaklaşımında ise tanı sonrası hızlıca sistemik kemoterapi ve yoğun fokal tedaviler uygulanmaktadır. Retinoblastom kemosenitif yapıda bir tümördür ve özellikle maküler yerleşimli olanlar zengin vasküler yapılanma sebebiyle tedaviye daha hızlı yanıt vermektedir. Makula yerleşimli tümörü olan hastaların 2/3'ü sadece kemoterapi kullanılarak bile kontrol altına alınabilmektedir; ancak subretinal tohumlanmanın bu hasta grubunda fazla görülmesi sebebiyle tedaviye yanıt hızlı olsa da takipte tedavi başarısızlığı oluşabilmektedir (127). Bilateral vakaların tedavi rejiminde de farklı tercihler olsa da en sık yine 'VEC' rejimi kullanılmaktadır. Bazı merkezlerde üçlü tedaviye siklosporin eklenerek retinoblastomların çoğunda ortaya çıkabilen p-glikoprotein dışı akış pompa aktivitesinin baskılanması hedeflenmektedir (128).

Erken evre hasta gruplarında (RE grup I-III, ICRB grup A-C) sadece vinkristin ve karboplatin de tedavide yeterli olabilmektedir. Esas sorun ileri evre intraoküler gözlerin (RE grup IV-V, ICRB grup D-E) tedavisinde yaşanmaktadır. Randomize-kontrollü çalışmalarla

henüz desteklenmese de radyasyon ve fokal tedavilerle kıyaslandığında kemoredüksiyonun ileri evre intraoküler hastalarda göz korunma oranlarını arttırmadığı söylenebilir (74, 129). Yoğun fokal tedavilere rağmen göz küresinin korunma yüzdeleri grup D hastalar için %50'yi geçmemektedir. Bunda en büyük etken kemoterapi ajanlarının vitröz ve subretinal tohumlanmalara ulaşmasının zor olmasıdır. Bu noktada bilateral vakalarda ileri evre göze oftalmik arterden kemoterapi uygulanması bazı merkezler için standart hale gelmiştir.

ICRB'ye göre gruplanmış intraoküler bilateral retinoblastom olgularında tedavi yönetimi Şekil 2'de verilmiştir.

**Şekil 2 :**



\*: Sistemik veya İntraarteryel

**Kemoterapi Altında Nüks :** Subretinal tohumlanması olan büyük tümörler özellikle küçük yaştaki hastalarda yineleme riski taşımaktadır (30). Yeni oluşan vitröz tohumlanmalar sarı, yumuşak ve kalsifikasyon göstermeyen odaklar olarak belirir ve en kısa sürede tedavi edilmezse tümör boyutunda hızlı büyüme gözlenmektedir (66). Yeni odaklardaki fokal tutulumlarda kriyoterapi önerilirken birden fazla odak varsa önce plak radyoterapi denenip yanıtız olgularda eksternal RT veya enükleasyon yapılabilmektedir (66). Lezyon geliştikten sonra vakit kaybedilen olguların çoğu ne yazık ki enükleasyona gitmektedir. Tekrarlayan vitröz ve subretinal tümör tohumlanma tedavisinde intraarteriyel kemoterapi ve intravitreal melfelan uygulama yaklaşık %50 gözde etkili tümör kontrolü sağlamaktadır.

Fokal tedavi almadan sadece kemoredüksiyon ile tedavi edilen hastalarda tümörün nüks etmesi ciddi sorun olmuştur. Wilson ve ark. vinkristin-karboplatin içeren sekiz kür kemoterapi verilen ve konsolidasyon tedavisi almayan hastalarında %92 oranında yineleme rapor etmiştir (117). Bir başka çalışma da, 457 hastanın tedavi sonuçlarını incelemiş ve 7 yıllık izlemde sadece kemoredüksiyon ile tedavi edilen tümörlerde yineleme oranı %45 iken, kemoredüksiyona ilave olarak fokal konsolidasyon tedavisi alanlarda bu oranın %18'e düştüğü gösterilmiştir (104).

Tümör yerleşimi açısından bakıldığında maküler bölgede yer alan tümörler ayrı değerlendirilmelidir. Bu hasta grubunda kemoredüksiyon sonrası termoterapi ile konsolidasyonun gerekliliği ve yararı konusunda tartışmalar sürmektedir. Shields ve ark. yaptığı bir çalışmada maküler yerleşimli retinoblastom olgularında kemoredüksiyon ve fovea-koruyucu termoterapi ile tedavi verdiklerinde 4 yılda %83 tümör kontrolü sağlanmış, sadece kemoredüksiyonla tedavi alan grupta bu oran % 65 olarak bildirilmiştir (130).

İzlemde ortaya çıkan tüm yeni tümörler her zaman nüks kabul edilmemelidir; germinal mutasyon taşıyan hastalarda kemoredüksiyon altında bile yeni tümör gelişebilir. Erken yaşta tanı alan ve ailesel öyküsü olan bir grup hastanın kemoredüksiyon başladıktan 5 ay ile 5 yıl sonrasına kadar olan izleminde %24'e varan oranlarda yeni retinoblastom geliştirme riskleri vardır (131). Bu sebeple tedavi bitiminden sonraki erken dönem, küçük yaşta tanı almış olmak, ailede retinoblastom olması yeni tümör oluşumunu arttıran risk faktörleridir (131). Bilateral olgularda ilk uygulanan kemoterapi kürlerinden sonra %25'e varan oranda yineleme görülebilmekte, bu hastalara sıklıkla fokal tedaviler veya kemoterapi ve /veya RT verilmektedir. Yineleme veya yeni tümör gelişimi riski nedeniyle kemoredüksiyon ve fokal yöntemlerle tedavi edilen tüm retinoblastom hastalarının, oftalmoloji uzmanları tarafından

yakın izlemleri ve yeni tümör oluşumu tespit edildiği anda uygun yöntemle tedavi edilmeleri gerekir. Tümörde ilerleme ya da yinleme durumunda, hangi ek tedavilerin uygun olacağını belirlemek ve bunları uygulamak konusunda yeterli birikime sahip bir ekibin beraber çalışması tedavi sonuçlarını belirgin olarak etkilemektedir (132).

### 2.6.6. Ekstraoküler Hastalığın Tedavisi

Retinoblastomda tanı anında ekstraoküler yayılımın sosyoekonomik şartlar ile yakın ilişkisi vardır. Avrupa ve Amerika'da %5'lerin altında kalan ekstraoküler hastalıkla başvuru tablosu Güney Amerika ve Meksika gibi ülkelere gidildikçe %20'lere çıkmaktadır (133-135). Ekstraoküler tutulum 3 farklı gruba ayrılarak incelenebilir:

- (1) Lokal yayılım (orbital hastalık, cerrahi sınırdaki tümör varlığı, preaurikular lenf bezlerine yayılım)
- (2) Santral sinir sistemi tutulumu ve metastatik retinoblastom
- (3) Trilateral retinoblastom

**Orbital ve Lokal Retinoblastoma:** Orbital retinoblastom, tümörün sklera ve etrafındaki damarlanma vasıtasıyla yayılımı sonucu görülür. Hastaların %60'ında izole orbital hastalık olarak görülse de geri kalan kısmında santral sinir sistemi tutulumu, lenfatik ve hematojen metastazlar görülebileceğinden kemik iliği örnekleme, BOS örnekleme ile metastatik hastalık taraması yapılmalıdır (136). Sistemik kemoterapi ve radyasyon tedavisi ile %60 - %85 hastada kür sağlanmaktadır. Bu hasta grubunda en sık nüksler santral sinir sisteminden olduğu için kemoterapi ajanları seçilirken bu nokta dikkate alınmalıdır. Makroskopik orbital tutulumu olan hastalarda geçmişte ekzenterasyon uygulanırken günümüzde 2 ya da 3 kür kemoterapi yanıtı değerlendirilene kadar cerrahi ertelenmektedir. Enükleasyon sonrası kürler 6'ya tamamlanmalı ve orbital ışınlama ile de lokal kontrol sağlanmalıdır (137, 138). Optik diskin cerrahi kesi sınırında tümör rastlanan olguların da benzer şekilde adjuvan tedavi sonrası orbita ışınlanması almaları gerekmektedir. Retinoblastomlu gözden tanı bilinmeden alınan biyopsi, intraoküler girişimler metastaz riskini arttıracığından bu hastaların da orbital hastalık gibi kabul edilip tedavi edilmeleri gerekmektedir.

**Santral Sinir Sistemi Tutulumu ve Metastatik Hastalık :** İntrakranial yayılım optik sinir üzerinden direkt olarak gerçekleşmekte ve prognozu oldukça kötü seyretmektedir. Gündüz ve ark. hematojen yolla veya SSS yayılımı ile metastaz yapan olgularda konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapiye rağmen prognozun kötü olduğunu bildirmişlerdir (103).



Bu hastalarda yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli denenmektedir (Tablo 13'te adjuvan tedavide kullanılan protokoller özetlenmiştir.). Bazı merkezler yüksek doz kemoterapi, kök hücre desteği ve hastalığın bulunduğu alana ERT uygulayarak, SSS metastazı olmayan bir grup hastada uzun sağkalım bildirmişlerdir (53, 54). Yüksek doz kemoterapi rejimini karboplatin, etoposid, siklofosamid kombinasyonu ile veren (CARBOPEC) ve sonrasında otolog kök hücre nakli yapan bir grup, ekstraoküler hastalıkta 3 yıllık hastaliksız sağkalımı % 67.1 bildirmiştir. Yine de bu tedavi kemik ve kemik iliği tutulumu olan hastalarda umut verici bulunsa da, SSS hastalığında etkin olmamıştır (139). SSS metastazı olan hastalar yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakline de yantısızdırlar. Bu grupta yüksek doz kemoterapi ve ERT çalışmaları devam etmektedir.

**Tablo 13 :**

<b>METASTATİK RETİNOBLASTOMDA ÖNERİLEN YAKLAŞIM*</b>				
		<b>&lt;36 ay</b>	<b>&gt;36 ay</b>	
<b>İndüksiyon</b>	<b>Vinkristin</b>	<b>0,05 mg/kg</b>	<b>1,5 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>1., 8., 15. gün</b>
	<b>Sisplatin</b>	<b>3,5 mg/kg</b>	<b>105 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>1. gün</b>
	<b>Siklofosamid</b>	<b>65 mg/kg</b>	<b>1950 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>2., 3. gün</b>
	<b>Etopozid</b>	<b>4 mg/kg</b>	<b>120 mg/m<sup>2</sup></b>	<b>2., 3. gün</b>
<b>Konsolidasyon</b>	<b>Karboplatin</b>	<b>7 mg/ml/dk**</b>	<b>7 mg/ml/dk**</b>	<b>-8.,-7.,-6. gün</b>
	<b>Tiotepa</b>	<b>10 mg/kg</b>	<b>300 mg/ m<sup>2</sup></b>	<b>-5.,-4.,-3. gün</b>
	<b>Etopozid</b>	<b>8,3 mg/kg</b>	<b>250 mg/ m<sup>2</sup></b>	<b>-5.,-4.,-3. gün</b>

\*Dunkel IJ, Khakoo Y, Kernan NA, Gershon T, Gilheaney S, Lyden DC, Wolden SL, Orjuela M, Gardner SL, Abramson DH. Intensive multimodality therapy for patients with stage 4a metastatic retinoblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2010 Jul 15;55(1):55-9'dan alınmıştır.

\*\*Eğri altında kalan alan (<36 ay için maksimum 16,7mg/kg, >36 ay için maksimum 500 mg/m<sup>2</sup>)

**Trilateral Hastalığın Tedavisi :** Prognozu kötü olan trilateral retinoblastom grubunda erken tanılama yapılmazsa sağkalım oldukça kısalmaktadır (56, 140, 141). Tespit edildiğinde sisplatin ağırlıklı yoğun kemoterapi rejimine tercihe göre kraniospinal RT eklenebilmektedir. İyonize radyasyonun uzun dönem etkilerinden uzak kalmak adına kemoterapiye ağırlık verilerek miyeloablasyon ve sonrasında otolog kemik iliği nakli ön planda önerilmektedir.

## 2.7. TEDAVİDE YENİLİKLER

Retinoblastom tedavisinde en büyük zorluklardan biri de kemoterapötik ajanları ulaştırmanın zor olduğu ve nükslerin de en çok kaynaklandığı vitröz tohumlanmaların ortadan kaldırılmasıdır. Tümör hücrelerini sistemik gansiklovir tedavisine yanıtı hale getirebilmek için adenovirüsle enfekte etme düşüncesi faz 1 klinik çalışmalardan etki ve güvenlik açısından geçmiştir (142). Şimdilik güncel tedavilere yanıtı olmayan olgular için saklansa da ilerleyen dönemlerde tedavinin ana basamaklarından birini oluşturacağı düşünülmektedir. Bir diğer yenilikçi tedavi yaklaşımı ise MDMX (murine double minute X) olarak bilinen p53 tümör baskılayıcı genin çalışmasını engelleyen bir protein üzerinden yola çıkmaktadır. Nutlin -3 gibi ajanların sklera içine uygulanması ile MDMX faaliyeti baskılanarak p53 geninin serbest çalışması ve tümör hücrelerinin apoptoza sürüklenmesi amaçlanmaktadır (143).

**Glikoliz inhibitörleri :** Glukoz metabolizmasının inhibisyonu ve kanser hücrelerindeki enerji kaynaklarının kontrolü tedavide ilgi çeken güncel konulardandır. Glikoliz inhibitörleri özellikle kemoterapi ile beraber kullanıldıklarında sinerjistik etki oluşturarak hipoksik kalmış retinoblastom hücreleri üzerinde etki göstermektedirler. 2-deoksi-D-glukoz(2-DG) gibi ajanlar tümör hücrelerinin anaerobik solunumda kullanacakları glukozla yarışır ve anjiogenezi inhibe ederek tümör dokusunun beslenmesini bozar (144, 145). Son dönemde hayvan modellerinden elde edilen verilerde glikoliz inhibitörleri sadece etkin bir tümör kontrolü sağlamakla kalmamış aynı zamanda uygulanması gereken kemoterapi miktarını ve yan etki profilini azaltmıştır (146).

**Anjiogenez baskılayıcı ajanlar :** Tümör dokusunun beslenmesini engellemek amacıyla hayvanlardaki retinoblastom tedavisinde anekortav asetatin (Retaane, Alcon, Fort Worth, TX) monoterapi ya da adjuvan olarak kullanımının tümör yayılımını sınırlaması açısından etkin sonuçlar doğurduğu görülmüştür (147). Benzer şekilde bevasizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA) kullanılarak ciddi sistemik yan etki görülmeden tümör boyutlarında %75'e varan küçülme sağlanmıştır (148). Anjiyogenez baskılayıcı ajanlar ve glikoliz baskılayıcı ajanların beraber kullanımı da ileri evre retinoblastom tedavisinde umut vericidir (149).

## 2.8. PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE UZUN DÖNEM ETKİLER

Retinoblastom sağkalımına bakıldığında son yüzyıl içinde özellikle gelişmiş ülkelerde çok dramatik bir artış elde edilmiş ve 1900'lerde sadece %5 olarak belirtilen sağkalım günümüzde %90'ları aşmıştır (150, 151). Dondey ve ark. yaptıkları bir çalışmada, retinoblastomlu hastalardaki enükleasyon oranlarının 1950'lerden 2000'lere kadar stabil kaldığını tespit etmişlerdir. Bu sonuç başlangıçta konservatif tedavi denenene ve yanıt alınan tümörlü gözlerin önemli bir bölümünün uzun vadede tümör yinelemesi nedeniyle enükleasyona gitmesinden kaynaklanmaktadır. Aynı çalışmada son 50 yılda bilateral retinoblastomlu olgularda her iki göze birden enükleasyon uygulama yüzdelerinin %36 gibi yüksek rakamlardan %7'lere kadar düştüğü gösterilmiştir (151). Unilateral retinoblastomlu hastalarda yapılan bir çalışma, ailenin lökokoriyi fark edip doktora getirdiği durumlarda enükleasyona gidişin yüksek, buna karşılık henüz lökokori belirgin hale gelmeden, rutin muayenede oftalmolog tarafından saptandığında enükleasyon oranlarının oldukça düşük olduğu gerçeğini ortaya koymuştur (152).

RB1 gibi tümör baskılayıcı bir gende germline mutasyonu ile doğan bu grupta ikincil kanser görülme sıklığı 40-50 yaş aralığına gelindiğinde %30-60'a kadar çıkmaktadır (153). İkincil kanserler genellikle tanı konulduktan sonraki ilk 10 yıl içinde ortaya çıkmaktadır (ortalama tanı yaşı 15-17 yaş) (154). En çok kemik, bağ doku, göz ve orbita kaynaklı kanserler görülmekteyken pinealoblastom, melanom, SSS tümörleri açısından da artmış risk bulunmaktadır. En düşük risk grubunu ise akciğer, meme ve kolon kanserleri oluşturmaktadır. Hereditör olmayan grupta ikincil kanser açısından artmış risk yoktur; fakat radyoterapi alan (özellikle 1 yaş altında alan) hastalarda risk %21'den %38'lere çıkmaktadır (72, 155). Son dönemde yapılan çalışmalarda hereditör olgularda tedavide kullanılan kemoterapi ajanlarının da radyasyonla birlikte verildiğinde ikincil kanser sıklığında sinerjistik etki yaparak sadece radyoterapi alanlardaki %19 olan oranın %25'e yükseldiği savunulmuştur.

**Orbita ve Yüz Gelişimi :** Enükleasyon yapılan hastalarda orbitanın küçülmesi, radyoterapi alan hastalarda da ışın alan kemik dokunun gelişiminin bozulması retinoblastom tedavisi gören hastalarda ilerleyen dönemde kozmetik problem oluşturmaktadır. Çalışmalardan çıkarılan sonuçlar doğrultusunda kemoredüksiyon ve agresif fokal tedaviler kullanıldığında radyasyon tedavisine olan ihtiyaç azalmaktadır (58).

**Görmenin Korunması :** Tümörün yerleşimi ve intraoküler evre ile doğrudan ilişkilidir. Makula dışı tümörlerde %90'a varan görme, 20/40 ve üzeri görme keskinliği sağlanabilirken bu oran maküler tümörlerde %24'e düşmektedir (156).

**Diğer Geç Dönem Etkiler :** Baş-boyun bölgesine radyoterapi alan hastalarda endokrin fonksiyonlar ve antropometrik ölçümler özenle takip edilmelidir. Yine bu hastalarda lakrimal bez ışınlama alanına girdiğinden keratit, katarakt gibi yan etkiler de izlemde ortaya sık çıkmaktadır (157). Karboplatin gibi platinum türevlerinin tekrarlayan dozlarda kullanımının ototoksik etkilerinin incelendiği iki çalışmada hiçbir vakada işitme kaybı tespit edilmemiştir (158, 159). Yine de 6 ay altındaki hastalarda ototoksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Yaşa uygun odyometrik ölçümlerle işitme fonksiyonları aralıklı olarak değerlendirilmelidir (158, 160).



## 3. GEREÇ VE YÖNTEM

### 3.1. HASTA SEÇİMİ

Eylül 1981- Aralık 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ve Göz Hastalıkları kliniklerimizde retinoblastom tanısı ile izlenen 221 hasta üniversitemizin etik kurul onayını takiben çalışmaya alındı. Hastaların kayıtları ve takipteki verileri geriye dönük olarak incelendi. Elde edilen veriler cinsiyet ve lateralite, tanı yaşı, başvuru yakınması, tümör yayılımı, tedavi modalitesi, enükleasyon sıklığı, enükleasyon yapılan hastaların histopatolojik özellikleri, olaysız ve genel sağkalım oranları, izlem süresi ve ikincil kanser gelişimi açısından araştırıldı. Olaysız sağkalım oranları hesaplanırken izlemde enükleasyon yapılması ve ölüm olay olarak kabul edildi; tanı anından olay tarihine kadar geçen süre ise olaysız sağkalım olarak tanımlandı. Retina muayeneleri göz hastalıkları tarafından genel anestezi altında yapıldı. İleri evre hastalığı olup uzun süre takibe gelmemiş olan hastaların vital durumları ve medikal gelişmeleri telefonla aranarak öğrenildi.

### 3.2. EVRELEME

Hastalar klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklere göre ekstraoküler ve intraoküler olarak gruplandırıldı. Cerrahi kesi sınırında tümör, radyolojik olarak glob ve santral sinir sistemi tutulumu, uzak organ tutulumu varlığı ekstraoküler yayılım olarak kabul edilirken geri kalan hastalar intraoküler tutulum olarak kabul edildi. İntraoküler hasta grubundan enükleasyon yapılanlarda prelaminar optik disk+koroid tutulumu olanlar, retrolaminar optik disk tutulumu olanlar ekstraoküler ve metastatik hastalık açısından “yüksek risk” olarak kabul edildi. Ekstraoküler tutulum düşünülen hastalarda olası tümör yayılımının tespiti ve takibi için orbita-kranial MR ve BT görüntüleme yapılırken; metastatik hastalık olabilecek olgular kemik iliği aspirasyonu, lomber ponksiyon ve PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) ile değerlendirildi. İntraoküler retinoblastom evrelemesi için 2007 tarihinden önce Reese-Ellsworth evrelemesi kullanılırken bu tarihten sonra ICRB evrelemesi kullanıldı. Enükleasyon yapılan hastalar ek olarak p-TNM ve Abramson-Grabowski sınıflamalarına göre de değerlendirildi.

### 3.3. TEDAVİ SEÇİMİ

**Unilateral hastalar:** 2007'den önce Abramson-Grabowski'ye göre evre II (orbital hastalık) olan tümörler enükleasyon sonrasında vinkristin, siklofosfamidle tedavi edilirken evre III-IV (intrakranial ve metastatik hastalık) olan olgular 1981-1991 yılları arasında enükleasyondan sonra siklofosfamid, vinkristin ,doksorubisin ve intratekal metotreksat ile tedavi edilirken 1991'den sonra aynı hasta grubunun tedavisinde vinkristin, etopozid, karboplatin ve intratekal metotreksat/sitarabin kullanıldı. 2007'den sonra ICRB'nin kullanılmasıyla erken evre olan olgularda (grup A-C) vinkristin+ karboplatin (VC protokolü) 2 kür verildikten sonra oftalmolojik muayene ile tümör yanıtı iyi olanlarda fokal tedavi uygulanıp kemoterapi 6 küre tamamlandı. Nüks ya da yanıtızsızlık izlenen vakalarda vinkristin+ etoposid+ karboplatine (VEC protokolü) geçildi. İleri evre grup D hastalarda ise önce VEC ile sistemik kemoterapi ve fokal tedavi, yanıtızsız olgularda enükleasyon yapılırken grup E hastaların bir kısmına primer enükleasyon yapıldı, bir kısmı ise oftalmolojinin önerisi ile fokal tedavi veya 1-2 kür sistemik kemoterapi ile izlendi. Enükleasyon materyalinde prelaminar optik disk+koroid tutulumu olan, retrolaminar optik disk tutulumu olan hastalara adjuvan kemoterapi rejimi olarak VEC protokolü 6 küre tamamlanacak şekilde uygulandı.

Unilateral olup ekstraoküler yayılımı olan olgularda ise primer enükleasyon sonrasında vinkristin+ adriamisin+ siklofosfamid (VAC) veya ifosfamid+ karboplatin+ etoposid (İCE) protokolü ve radyoterapi uygulandı.

**Bilateral hastalar:** Tedavi değerlendirmesi ileri evre göz ön planda tutularak yapıldı. 2007'den önce bilateral gözler de unilateraller gibi tedavi edildi. 2007'den sonra ICRB erken evre gözlerde (her iki göz grup A, B veya C ise) tümör boyutunu küçültmek ve fokal tedavi etkinliğini arttırmak amacı ile VC protokolü ve sonrasında fokal tedaviler uygulandı. Tedaviye yanıtızsız olgularda VEC protokolüne geçildi ve gerekli görülen hastalarda EBRT uygulandı. İleri evre gözlerde (herhangi bir göz grup D veya E ise) fokal tedaviler eşliğinde VEC protokolü 6 kür verildi. Fokal tedavilerde intraarteryel kemoterapi ön planda tercih edildi. Tedaviye yanıtızsız olgulara ve ileri evre gözde görme beklentisi olmayan olgulara enükleasyon yapıldı. Histolojik örneklemede prelaminar optik disk+koroid tutulumu, retrolaminar optik disk tutulumu olan olgulara 6 kür VEC verildi. Oftalmolojinin tedavi yanıtı değerlendirmesine göre bazı olgularda kür sayısı uzatıldı. Ekstraoküler yayılımı olan hastalara ise radyoterapi ile birlikte VAC/VEC/İCE kemoterapisi tedavi yanıtları değerlendirilerek 6-8 kür verildi. Daha iyi

durumda olan diğerk göz ise evresine uygun olarak tedavi edildi. Kemoterapi protokolleri ve kullanılan ilaç miktarları Tablo 14'de özetlenmiştir.

**Tablo 14 :**

**VEC PROTOKOLÜ**

Gün	Vinkristin 0.05 mg/kg	Etoposid 5 mg/kg	Karboplatin 18.6 mg/kg
1	✓	✓	✓
2		✓	

**VAC PROTOKOLÜ**

Gün	Vinkristin 0.05 mg/kg* 1,5mg/m <sup>2</sup> **	Adriamisin 1,5mg/kg* 45mg/m <sup>2</sup> **	Siklofosfamid 40 mg/kg*-1200mg/m <sup>2</sup> **
1	✓	✓	✓

\*: 12 ay altı çocuklarda \*\*:12 ay üstü çocuklarda

**İCE PROTOKOLÜ**

Gün	İfosfamid 1800 mg/m <sup>2</sup>	Karboplatin 500mg/m <sup>2</sup>	Etoposid 100 mg/m <sup>2</sup>
1	✓	✓	✓
2	✓		✓
3	✓		✓
4	✓		✓
5	✓		✓

### 3.4. İZLEM

Sistemik kemoterapi verilen hastalara 4 haftada bir kemoterapi öncesi rutin fizik muayene ve kan sayımı yapıldı, sistemik ve lokal tedavi yan etkileri not edildi. İki kür tedavi sonrası göz muayenesi ile tümör yanıtı belirlendikten sonra tedaviye devam edildi. Tedavi tamamlandıktan sonra hastalar ilk 3 ay ayda bir, sonrasında 1 yıl boyunca 3 ayda bir, 5 yaşına kadar 6 ayda bir ve sonrasında yılda bir göz muayenesi ve rutin muayeneler ile izlendi. 6-12 ayda bir MR görüntüleme ile kontrol yapıldı.

### 3.5. İSTATİSTİK

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences ,Chicago IL) for Windows 11.0 yazılımı kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare yöntemi, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student's ve Mann-Whitney U, ANOVA, Kruscal-Wallis testleri kullanıldı. Çok değişkenli analiz lojistik regresyon tekniği ile yapıldı. Sağkalım analizlerinde Kaplan-Meier ve log-rank testleri kullanıldı. Tüm veriler için p değerinin  $< 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 4. BULGULAR

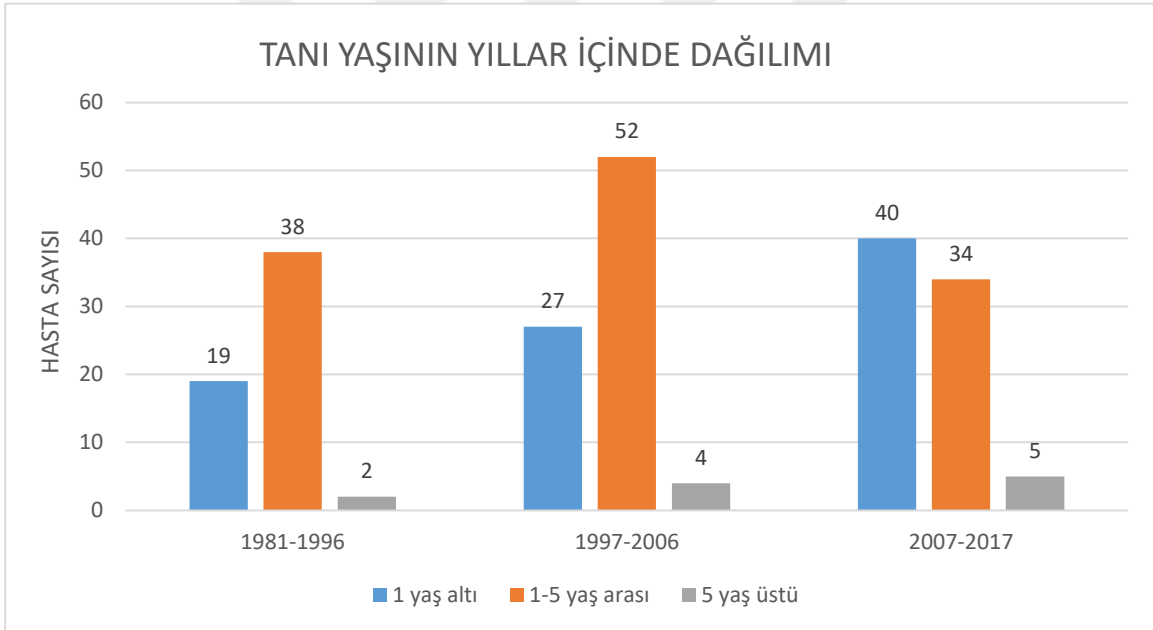
### 4.1. CİNSİYET VE LATERALİTE

221 hastanın 116'sı kız (%52,5), 105'i erkekti (%47,5 ). Kız/erkek oranı 1,1 idi. Hastaların 157'sinde (%71) unilateral , 64'ünde (%29) bilateral tutulum mevcuttu ve çalışmaya toplamda 285 göz alındı.

### 4.2. TANI YAŞI

Ortalama tanı yaşı  $24 \pm 21$  aydı (ortanca 21 ay ) ( IQR 25-75: 7,5-34 ay). Unilateral olguların tanı yaşı  $29,9 \pm 25,3$  ay iken (ortanca 24 ay, dağılım 1-36 ay ) bilateral olguların tanı yaşı  $10 \pm 1$  aydı (ortanca 8 ay, dağılım 1-34 ay) ( $p < 0.001$ ). Hastaların 85'i (%38,5) tanı anında 1 yaş altındayken 208'i (%94) 5 yaş altındaydı. Tanı anında 1 yaş altı, 1-5 yaş arası ve 5 yaş üstü olan hastaların yıllara göre dağılımı Şekil 3'te özetlenmiştir.

Şekil 3 :



1 yaş altında tanı alan hastalarımızın %54,7'si bilateral olgularımızdı ( $p < 0.001$ ). 1-5 yaş arası olguların %10'u bilateral, %90'ı unilateralken 5 yaş üstünde tanı alan 12 hastamızın (%5,4) tamamı unilateral tümörü olan hastalardı.

Ekstraoküler ve metastatik yayılımı olan 31 hasta (%14) mevcuttu ve bunların ortalama tanı yaşı  $25,4 \pm 21,2$  ay iken (ortanca 22 ay, dağılım 11-36 ay ) ekstraoküler tutulumu olmayanlarda ortalama tanı yaşı  $23,8 \pm 21$  ay saptandı (  $p=0,699$ ).

### 4.3. BAŞVURU YAKINMASI

En sık başvuru yakınması 165 hasta (%74,7) ile lökokori idi (sadece lökokori ile gelen %68,8). İkinci sıklıkla 48 hastada (%21,7) şaşılık saptandı (sadece şaşılık %17). Hastalara ait demografik veriler Tablo 15'te özetlenmiştir.

**Tablo 15 :**

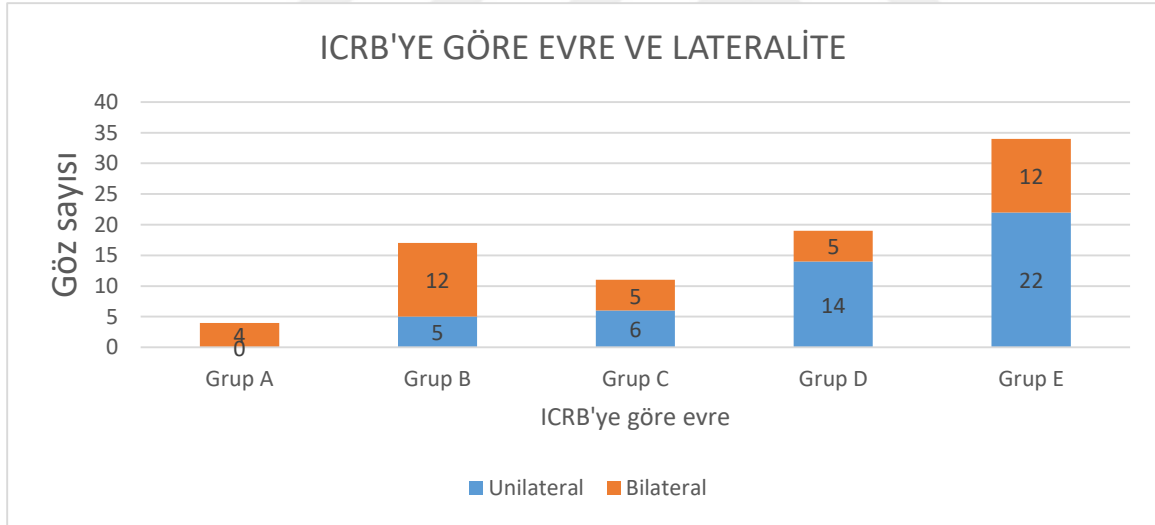
<b>HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ</b>	
<b>CİNSİYET</b>	<b>HASTA SAYISI</b>
Kız	116 (%52,5)
Erkek	105 (%47,5)
<b>LATERALİTE</b>	
Unilateral	157 (%71)
Bilateral	64 (%29)
<b>TANI YAŞI (ORTALAMA/AY)</b>	<b>24 (ortanca 21 ay)</b>
<b>BAŞVURU YAKINMASI</b>	
Lökokori	165 (%74,7)
Şaşılık	48 (%21,7)
Proptosis	11 (%5)
Rutin muayene	3 (%1)
Kızarıklık	2 (%0.9)
Sulanma	2 (%0.9)
Görmede bulanıklık	2 (%0.9)
Hifema	2 (%0.9)
<b>BAŞVURU ANINDA TUTULUM</b>	
İntraoküler	190 (%86)
Ekstraoküler	31 (%14)

#### 4.4. TÜMÖR YAYILIMLARI

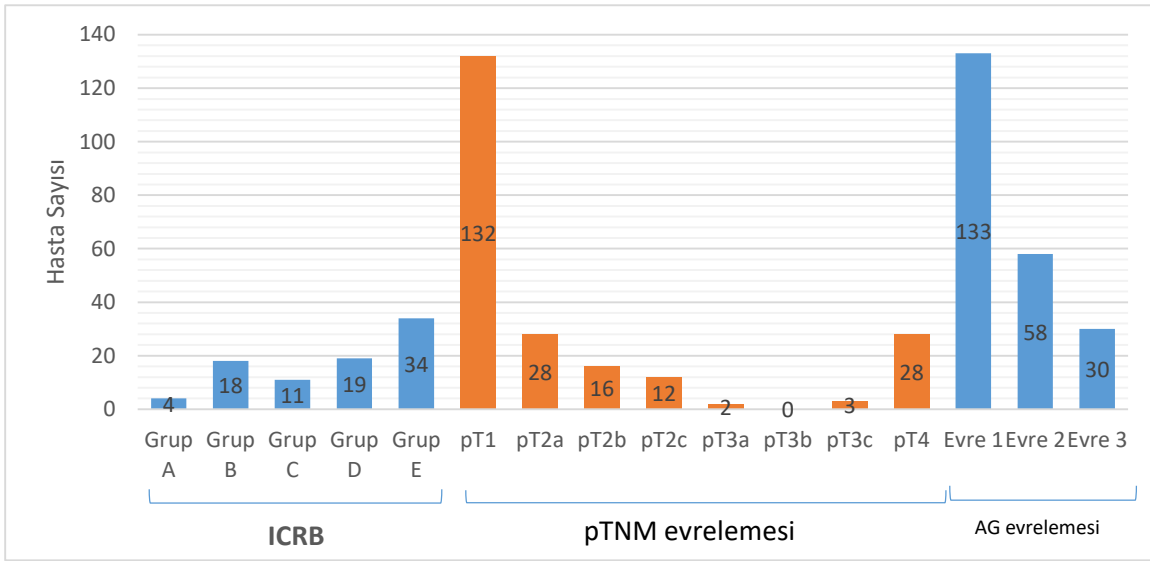
Hastaların 190'ı başvuru anında intraoküler hastalıkla gelirken 31 hastada ekstraoküler ve metastatik hastalık mevcuttu. 7 hastada kemik iliği, 6 hastada kemik, 23 hastada glob, 8 hastada ise SSS tutulumu mevcuttu. Bu hastalardan 14'ü ortalama  $24,4 \pm 36,3$  aylık takip süresi içinde kaybedildi. Bilaterallerin içinden 4 hastada (%6) trilateral retinoblastom saptandı.

Evrelere göre bakıldığında 66 hasta ICRB'ye göre evrelendirilmişti. Bu hastaların 47 tanesi unilateralken 19 tanesi bilateraldi. Unilaterallerde grup A hastası hiç yokken, 5 hastada grup B, 6 hastada grup C, 14 hastada grup D, 22 hastada grup E (%47) saptandı. Bu sayılar bilateral vakalar için sırasıyla 4, 12, 5, 5, 12 idi (Şekil 4). Grup D ve E olan hastaların 36'sı unilateral, 14'ü bilateraldi. İleri evre hastalar ile erken evre hastalardaki bilateral olma sıklığı benzerdi ( $p=1$ ). Tüm hastaların ICRB, pTNM ve Abramson-Grabowski evreleme sistemlerine göre dağılımı Şekil 5'te verilmiştir.

Şekil 4 :



**Şekil 5 :**



#### 4.5. TEDAVİ DAĞILIMLARI

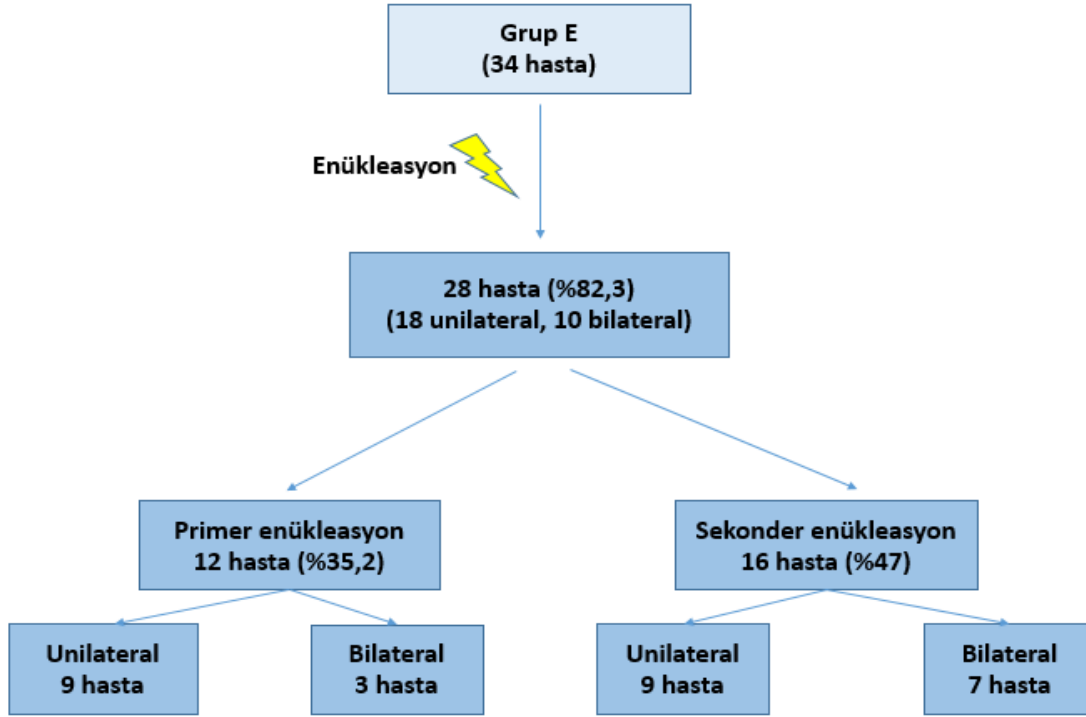
Tedavideki ve enükleasyon oranlarındaki farklılıkları gözlemleyebilmek adına hastalar tanı tarihlerine göre 1981-2000 (99 hasta,%44,8 ) ve 2001-2017(122 hasta,%55,2) olmak üzere iki gruba ayrılarak incelendi. 1981-2000 yılları arasında takip edilen ilk grupta tanı anında 94 olgu (%95) varken enükleasyon yapılırken bu sayı ikinci grupta 41 idi (%33,6).

Tüm hastalara bakıldığında tanı anında enükleasyon sayısı 135 (%61,2 ) ve ortalama enükleasyon yaşı  $26 \pm 19,4$  ay olarak tespit edildi. Enükleasyon yapılan hastalar cinsiyet ve lateralite açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (cinsiyet için  $p=0,245$ , lateralite için  $p=0,984$ ). Yaş gruplarına göre incelendiğinde ise 3 yaş ve üzerinde tanı alanlarda enükleasyon oranı 1 yaş ve altında tanı alanlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p=0,019$ ).

Primer enükleasyon yapılan hastalarda en sık patolojik tutulum 62 hastayla (%68) optik disk tutulumu iken 30 hastada koroid, 22 hastada sklera tutulumu görüldü. Optik disk tutulumu olan hastaların 39 tanesi (%63) prelaminar tutulum iken 23 tanesi (%37) postlaminar tutulum göstermekteydi. Aynı değerlendirme izlemde enükleasyon yapılan 40 hastada yapıldığında 9 hastada (%24) optik disk, 19 hastada koroid, 8 hastada sklera tutulumu görüldü. Optik sinir tutulumu olan 9 hastadan sadece 1'inde retrolaminar tutulum saptandı. İzlemde enükleasyon yapılan olguların ortalama yaşı  $33 \pm 19,6$  ay (ortanca 30,4 ay, dağılım 2,3-85,3 ay) ve enükleasyona kadar geçen ortalama izlem süresi  $11 \pm 11,4$  aydı (ortanca 5,5 ay, dağılım 1-45 ay).

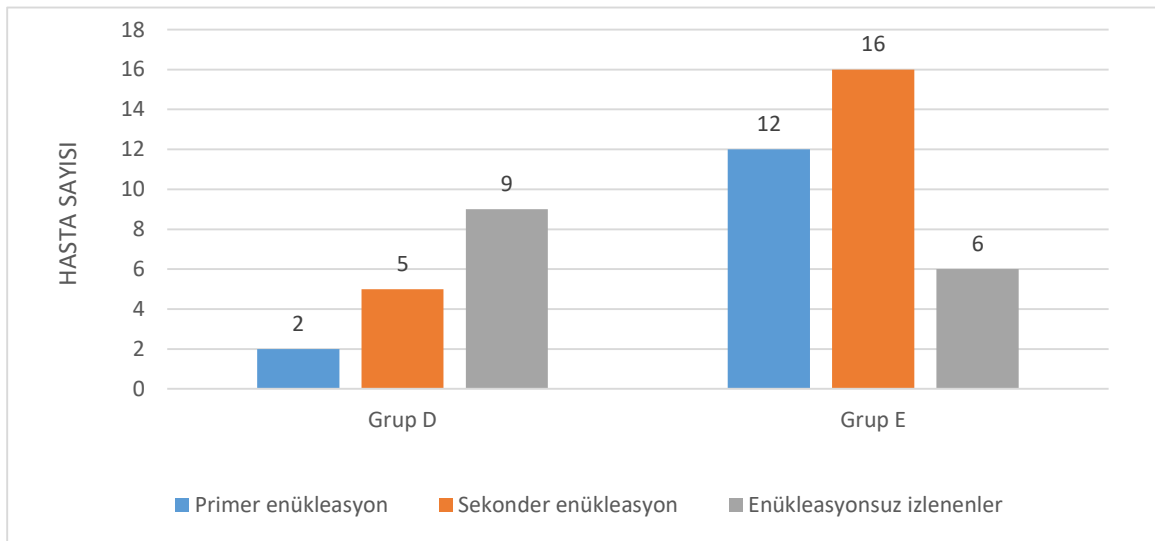
Tüm yıllar içinde ICRB grup E olanların %82,3'üne (28/34 hasta) enükleasyon yapılmak durumunda kalınmıştır. Bunlardan 16'sına (%47) fokal tedavi ve SKT uygulandıktan ortalama 5,5 ay sonra (ortanca 3,5 ay, dağılım 1,3 ay-22,1 ay) enükleasyon yapılmışken 12 tanesine (%35,2) ilk tanı anında enükleasyon yapılmıştır. Bu hastalardan 18 tanesi unilateralken 10 tanesi bilateral tümörü olan olgulardı (Şekil 6).

Şekil 6 :



Grup D ve E hastaların enükleasyon açısından izlemi Şekil 7'de gösterilmiştir.

Şekil 7 :



İleri evre (grup D ve E) gözlerde göz koruma oranı %30 iken bu oranlar bilateral gözlerde %28,5 (8/28) unilateral hastalarda %30,5 (11/36) saptanmıştır. Grup D ve grup E hastalar ayrı ayrı incelendiğinde izlemde sekonder enükleasyon oranları grup E gözlerde anlamlı olarak yüksek saptandı (Grup D için %35,7, grup E için %72  $p=0,028$ ).

ICRB'ye göre evrelendirilmiş olan *intraoküler* hastalardan primer enükleasyon ve izlemde enükleasyon yapılanlar histopatolojik bulgular ve sağkalım açısından karşılaştırıldı. Grup A, B, C olan gözlerin hiçbirine enükleasyon yapılmadı. Tanı anında enükleasyon yapılanların %30,8'inde optik disk tutulumu gözlenirken bu oran izlemde enükleasyon yapılan intraoküler vakalar için %10 idi ( $p=0,159$ ). Sekonder enükleasyon yapılan hastaların hiçbirinde postlaminar optik disk tutulumuna rastlanmadı. Koroid ve sklera tutulumu açısından bakıldığında da iki grup arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi (koroid için  $p=0,245$ , sklera için  $p=0,822$ ) (Tablo 16). Hastalardan izlemde kaybedilen vaka olmadı.

**Tablo 16 :**

**ICRB'ye göre İntraoküler Hastalarda Histopatolojik Tutulum**

	Primer enükleasyon	Sekonder enükleasyon	p değeri
<b>Optik Disk</b>	30,8 %	10 %	0,159
<b>Koroid</b>	25 %	44,1 %	0,245
<b>Sklera</b>	16,7 %	15 %	0,822

Ekstraoküler ve metastatik hastaların enükleasyon materyallerinde en sık optik disk tutulumu saptanmıştır. Ekstraoküler hastalarda %64,5 oranında postlaminar tutulum mevcutken bu yüzde intraoküler grup için %2,6 idi ( $p=0,001$ ). İkinci sırada ise koroid tutulumu gelmektedir. Koroid tutulum yüzdeleri ise ekstraoküler ve metastatik hasta grubu için %60; intraoküler hastalarda ise %22,9 olarak saptandı ( $p=0,001$ ). Birebirde anlamlıyken lojistik regresyon sonrası ekstraoküler tutulumu belirleyen unsurların postlaminar tutulum ve skleral tutulum olduğu saptandı (postlaminar için  $p=0,001$  ve skleral için  $p=0,002$ )(Tablo 17).

**Tablo 17 :**

**Ekstraoküler ve İntraoküler Hastalarda Histopatolojik Tutulum**

	Ekstraoküler	İntraoküler	p değeri
<b>Postlaminar optik disk</b>	64,5 %	2,6 %	<b>0,001</b>
<b>Koroid</b>	60 %	22,9 %	<b>0,001</b>
<b>Sklera</b>	56,7 %	14 %	<b>0,002</b>

Tanı tarihlerine göre ayırdığımız hastalardan ilk grupta histolojik olarak cerrahi kesi sınırına yayılımı olan ya da ekstraoküler tutulumu olan 62 hastaya (birinci gruptaki hastaların %63'ü) 3000-4500 cGy arasında radyoterapi uygulanırken ikinci grupta radyoterapi uygulanan hasta sayısı 11 idi (ikinci grubun %9'u). İlk grupta izlemde yeni tümör gelişimi ya da tedavi başarısızlığına ikincil yapılan enükleasyon sayısı 1 iken tanı ile enükleasyon arasında geçen süre 2 aydı. Bu sayılar ikinci grup için sırasıyla 40 ve  $11 \pm 11,4$  aydı (ortanca 5,55 ay, dağılım 1-45 ay).

Ekstraoküler/ metastatik hastalığı olan ve/veya histolojik örneklemede prelaminar optik disk+koroid tutulumu olan ya da postlaminar optik sinir tutulumu olanlara sistemik kemoterapi (SKT) verildi. Patoloji raporlarında koroid invazyon derecesi belirtilmediğinden invazyon var ya da yok olarak değerlendirildi. İlk grupta SKT verilen hasta sayısı 52 iken (ilk grubun %52,5, toplam hasta sayısının %23,5'i), ikinci grupta SKT alan hasta sayısı 70 (ikinci grubun %57,4 toplam hasta sayısının %31,7'si) idi. İkinci grupta SKT alan hastalardan kemoredüksiyon yapılan 40'ı enükleasyonsuz izlendi. Primer enükleasyon yapılan toplam 135 hastanın 70'ine adjuvan kemoterapi uygulandı. İlk grupta ileri evre olanlara ve metastatik tutulumu olanlara siklofosamid, vinkristin, doksorubisin ve intratekal metotreksat verilirken; ikinci grupta kemoterapi başlanan hastalarda daha ön planda vinkristin, karboplatin ve etopozid kullanıldığı görüldü. 2007'den önce hastalarda VEC ve VAC protokolleri kullanılırken 2007'den sonra VEC ve İCE içeren kemoterapi şemalarının tercih edildiği görülmüştür.

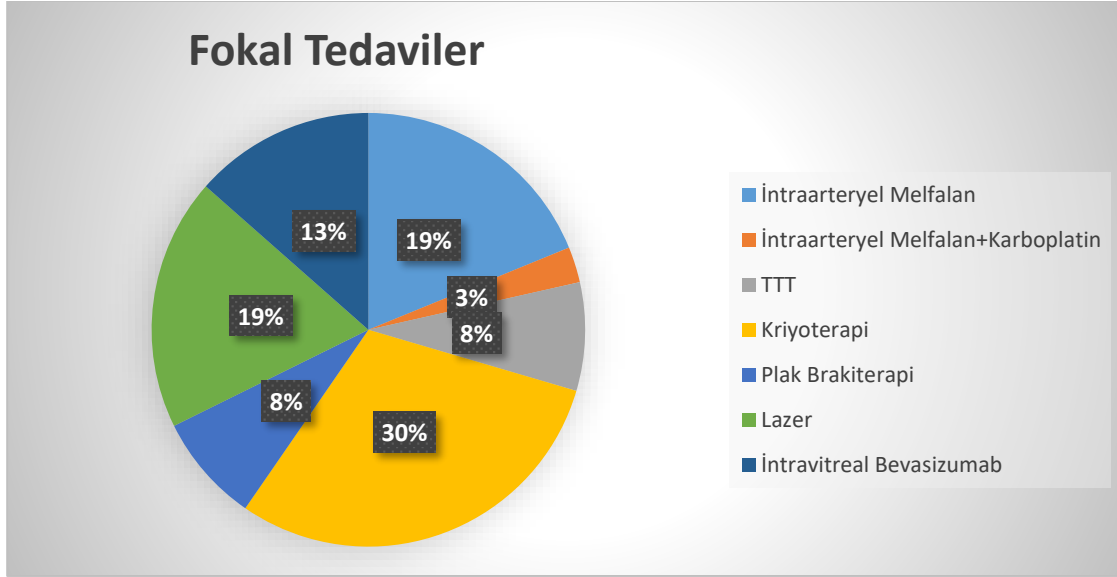
Trilateral olgularımızdan 1'i VEC tedavisi alırken diğer 3 tanesi VAC tedavisi aldı. İzlemde 2 hastada ileri evre olan göze enükleasyon yapıldı.

Uygulanan intraoküler fokal tedaviler ise intraarteryel melfalan, kriyoterapi, plak brakiterapi, transpupiller termoterapi, lazer ışık koagülasyonu, intravitreal bevasizumab ve melfalandı. İlk grupta primer enükleasyon yüksek oranda kullanıldığından fokal tedavi kullanımının oldukça az olduğu görüldü. İkinci grupta ileri evre (ICRB'ye göre D ve E) olan 49 hastadan fokal tedavi ve kemoterapi almadan enükleasyon yapılan hasta sayısı 13 iken, bunlardan 4 hastada optik disk (2 tanesi postlaminar), 2 hastada koroid ve 1 hastada sklera tutulumu mevcut idi. Yine bu grupta önce fokal tedavi ve KT denenelerden enükleasyon yapılan 21 hastada en sık patolojik bulgu ise koroid tutulumu olarak saptandı. Birden fazla tutulumu olan 4 hasta mevcuttu (2 tanesi sklera+koroid, 2 tanesi optik sinir+koroid).

Fokal tedaviye yanıtızlık ya da nüks sonrası enükleasyon yapılan hastaların 7'sine (%18,4) intraarteryel melfalan, 1'ine (%2,6) intraarteryel melfalan+karboplatin, 3'üne (%7,9)

TTT, 10'una (%29,4) kriyoterapi, 3'üne (%7,9) plak brakiterapi, 7'sine (%18,4) lazer ışık koagülasyonu, 5'ine (%13,2) intravitreal bevasizumab ve melfalan uygulandı (Şekil 8). Fokal tedavi uygulanan 64 hastadan 58'inde(%90) olumlu yanıt alındı. Yan etki 13 hastada görüldü (%20). En sık yan etki görülen fokal tedaviler intraarteryel melfalan ve kriyoterapi idi. En sık görülen yan etkiler sırasıyla koryoretinal atrofi ve katarakttı. Bir hastamızda İAK sonrası “blue toe” sendromu gelişirken bir hastamızda yine İAK sonrası kalıcı hemiparezi gelişti.

**Şekil 8 :**



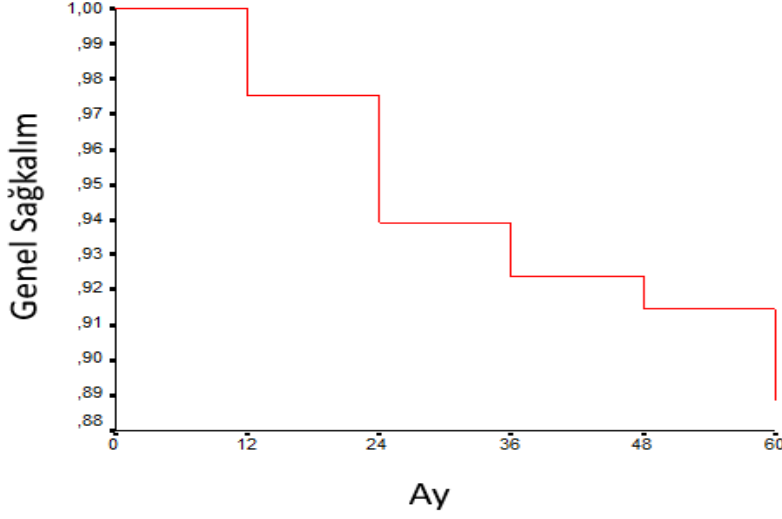
#### 4.6. SAĞKALIM ORANLARI

Retinoblastom tanısı ile ortalama 52,2 ay (ortanca 35,5 , dağılım 1-221 ay) boyunca izlenen hastaların 3 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırası ile % 91,5 , % 88 ve %83 idi (Şekil 9). Unilateral tutulumu olanlarda bu oran 3 yıl ve 5 yıl için %98 iken bilaterallerde 3 yıl için %88, 5 yıl için %72 saptandı ( $p=0,04$ ) (Şekil 10). Takip sürelerine göre ayırdığımız gruplara bakıldığında ise birinci grupta toplamda 3 ve 5 yıllık genel sağkalım %87 ve %83 idi. Aynı oranlar ikinci grupta her iki izlem dönemi için %95 saptandı ( $p=0,018$ ). Yıllar içerisinde enükleasyon oranları ve sağkalım değişimleri Şekil 11' de özetlenmiştir. Enükleasyon oranlarındaki azalmanın sağkalıma etkisi kaybedilen hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmadı. Tanı yaşlarına göre genel sağkalım oranlarına bakıldığında ise 1 yaş altı, 1-3 yaş ve 3 yaş üstü gruplarda 5 yıllık genel sağkalımın sırasıyla %95, %84, %88 olduğu tespit edildi. Genel sağkalım açısından 3 grup arasında istatistiksel fark saptanmasa da bu durum hasta sayısının azlığına bağlı olduğundan erken yaşta tanı alanların sağkalımı daha uzun saptandı (Şekil 12). *Olaysız sağkalım* oranlarına bakıldığında

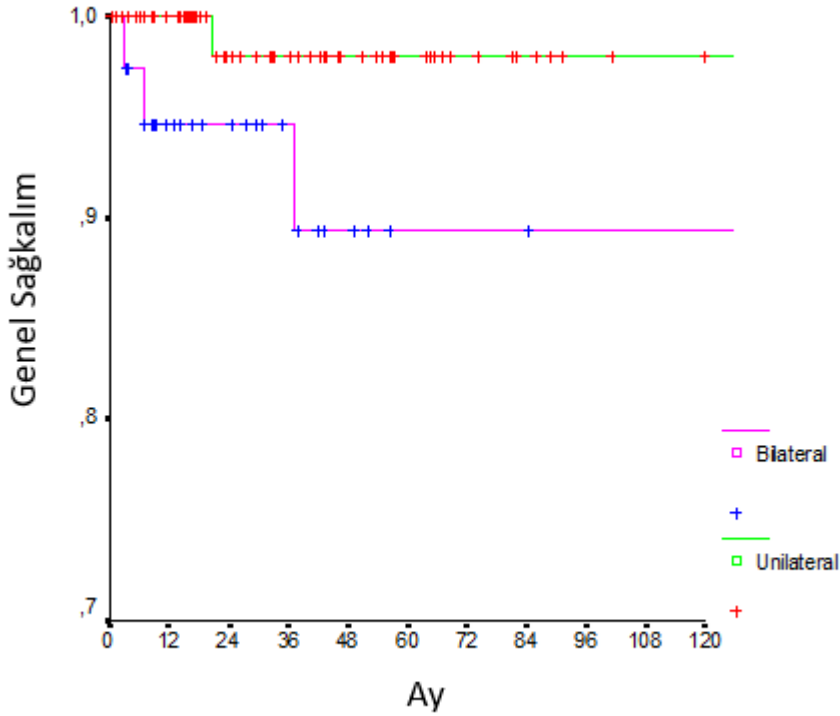


enükleasyonsuz izlemin daha fazla tercih edildiği 2007'den sonraki dönemde 3 ve 5 yıl için %33 saptandı.

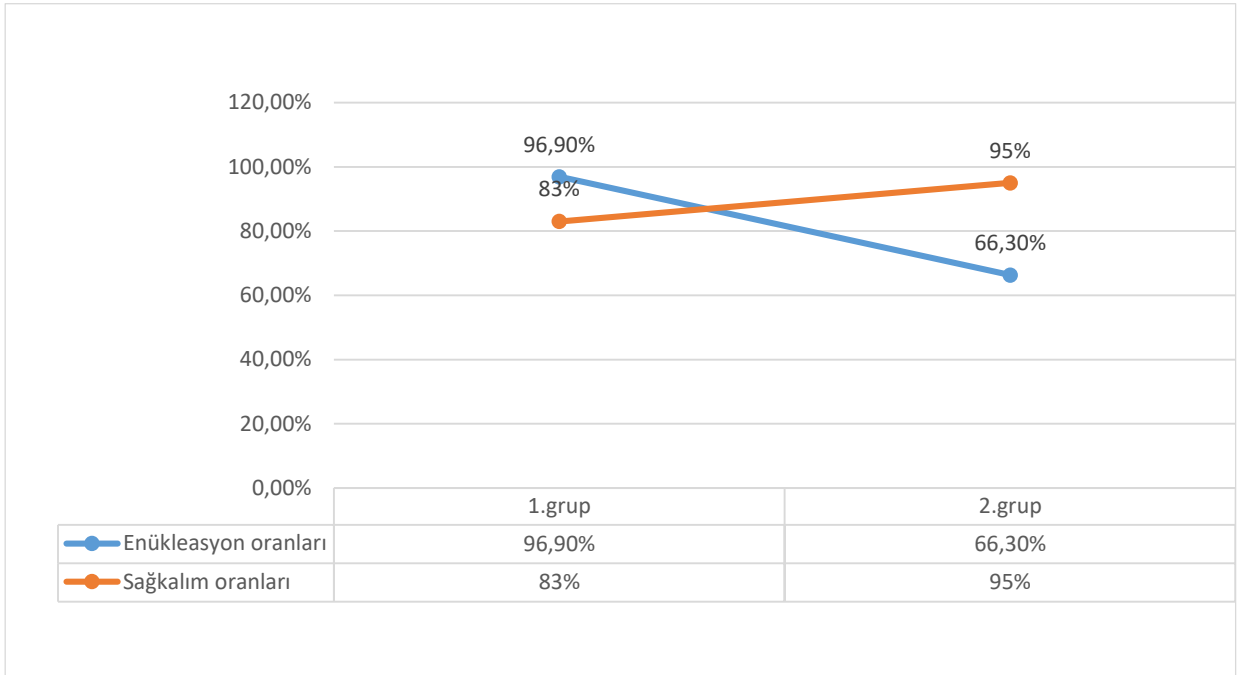
**Şekil 9 : Tüm Hastalarda 5 Yıllık Genel Sağkalım**



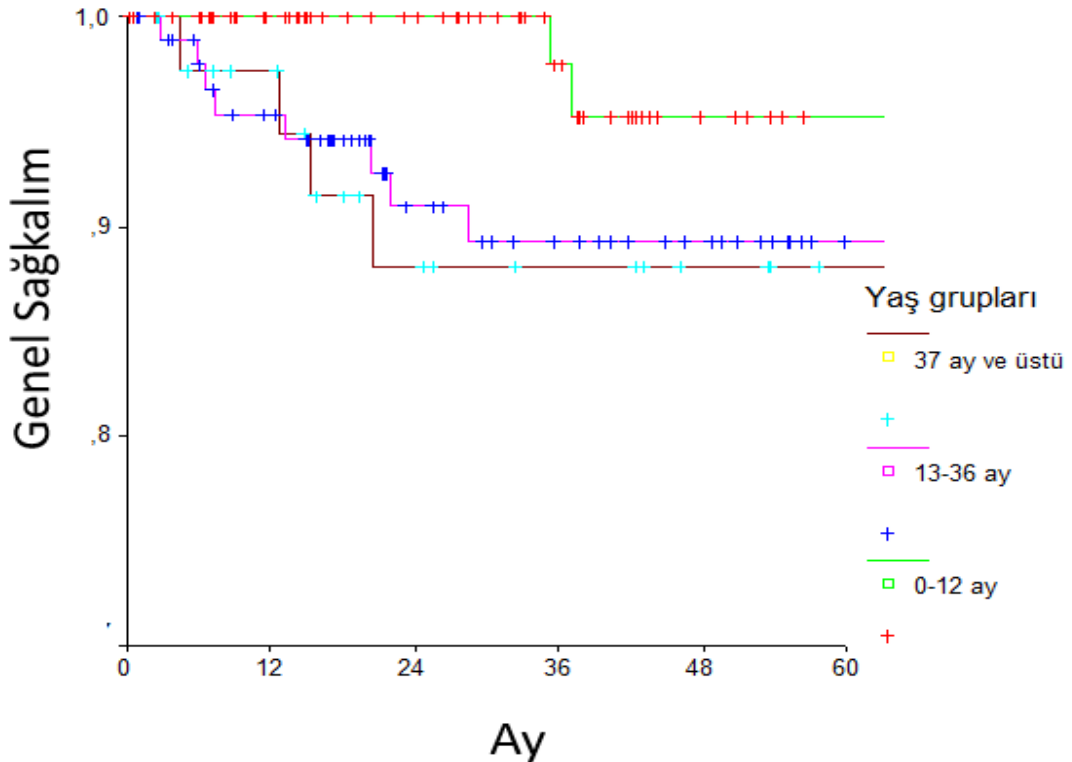
**Şekil 10 : Unilateral ve Bilateral Olgularda Genel Sağkalım**



Şekil 11 : Hasta Gruplarına Göre Enükleasyon Oranları ve 5 Yıllık Genel Sağkalım



Şekil 12 : Yaş Gruplarına Göre 5 Yıllık Genel Sağkalım



Ekstraöküler ve metastatik hastalıkla başvuranlarda genel sağkalım %56,4 saptandı. Bu grup için 2007 sonrası olaysız sağkalım 3 ve 5 yıl için %35 idi. Trilateral vakalarda genel sağkalım ise %100 idi. 15 vaka izlemde kaybedildi. Kaybedilen vakaların ortalama izlem süresi

25,1±35,1 ay (ortanca 15,2 ay, dağılım 3-146 ay) idi. Bunların 8/15'inde (%53) SSS tutulumu mevcuttu. En sık patolojik tutulum 12 hasta ile optik sinir tutulumu idi, SSS tutulumu olan 8 hastadan 6'sında optik disk tutulumu pozitifken 5 tanesinde postlaminar tutulum vardı. SSS tutulumu olan hastaların hepsi izlemde kaybedildi.

Genel sağkalım %93,2 saptandı. Hiçbir hastamızda tedavi sırasında ya da sonrasında sistemik nüks saptanmadı.

Sağkalıma etki eden faktörler incelendiğinde cinsiyet, yaş anlamlı fark oluşturmazken bilaterallerde unilaterallere göre ( $p=0,04$ ), ekstraoküler olanlarda intraoküler olanlara göre sağkalım daha kısa saptandı ( $p=0,01$ ). Enükleasyon yapılmayanlar, primer ve sekonder enükleasyon yapılanlar birbirleriyle karşılaştığında 3 grupta da sağkalım açısından fark tespit edilmedi.

#### **4.7. İKİNCİL KANSERLER**

Olgularımızın 2'sinde tanıdan 60 ay ve 180 ay sonra sırasıyla femur kaynaklı ve maksilla kaynaklı osteosarkom gelişti. Biri kız diğeri erkek olan hastaların her ikisi de bilateral ve baş-boyun bölgesine radyoterapi almış olgularımızdı.

#### **4.8. ÖZELLİKLİ HASTALAR**

Retinositoma tanısı ile izlenen iki hastanın birinde 12 ay, diğesinde 24 ay sonra retinoblastoma geliştiği gözlendi. Bir hastada kemoterapi altında antineoplastik ajanlara bağlı dilate kardiyomiopati gelişti. Bilateral retinoblastomu olan hastalarımızdan birinin aynı zamanda tüberoskleroz tanısı mevcuttu.

İki hastamıza metastatik tutulum ve kemoterapiye yanıtızsızlık sebebiyle otolog kemik iliği nakli yapıldı. Bu hastalardan SSS tutulumu olan nakilden 6 ay sonra kaybedilirken, sadece kemik ve kemik iliği tutulumu olan hasta halen yaşamaktadır.

Dosya taraması esnasında bilateral vakaların genellikle tanı anında her iki gözde de tutulumunun olduğu unilateral başlayıp diğeri gözde izlemde tümör saptananların sadece 3 vaka (%1,35) ile sınırlı olduğu saptandı.

## 5. TARTIŞMA

Retinoblastom çocukluk çağının en sık görülen göz tümörüdür. Kendine özgü tanı ve tedavi çeşitliliği bulunan bu tümörü tanımak ve yıllar içerisindeki seyrini gözlemek uygun terapötik gelişmelerin olgunlaşması açısından kıymetlidir. Bu amaçla başladığımız çalışmamızda hastalarımızda kız/erkek oranının 1,1 olduğu görüldü. Merkezimizden daha önce yayınlanmış verilerde de 2004 yılına kadar olan hasta grubunda kız/erkek oranı 1,1 ve yüzdeleri tamamen aynı olarak saptandı (161). Gerek ülkemizden gerekse gelişmekte olan Çin, Meksika, Hindistan gibi ülkelerden yayınlanan serilerde erkek hasta sayısının daha yüksek olduğu belirtilse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bu fazlalık toplumsal ve kültürel farklar sebebiyle kız çocuklarının sağlık hizmetlerinden uzak kalmasıyla açıklanmaya çalışılmıştır (162-164). Lateralite açısından değerlendirildiğinde unilateral olgularımızın bilateralardan yaklaşık 2 kat daha sık görülmesi hem ülkemiz hem de dünya verileriyle uyumluydu (161-166).

Ortalama tanı yaşı literatürde 18 ay olarak verilirken bizim hastalarımızda 24 aydı. Lateraliteye göre ayırdığımızda ise unilateral olguların ortalama tanı yaşı 29,9 ay, bilateral olguların tanı yaşı ise unilateralere göre anlamlı olarak düşük ve ortalama 10 ay idi. Ünitimizde 2006'da yayınlanan verilerde ise bu değerler sırasıyla 25 ay, 29 ay ve 16 ay olarak saptanmıştır. Ülkemizden diğer verilere bakıldığında Günalp ve arkadaşları 1964-1994 yılları arasında taradıkları hastalarda ortalama tanı yaşını 26 ay olarak vermiş, Özdemir ve arkadaşları 2007'de yayınladıkları verilerde bu süreyi 18 ay olarak belirlemişlerdir (162, 164). Çeşitli illerimizden hasta kabulü yapan ünitemizde tanıya yaşanan bu gecikmenin ailelerin doktora gitmelerine sebep olan lökokerinin tümör varlığının geç bir bulgusu olması ve sosyoekonomik düzeyi düşük uzak illerden gelen hastaların sağlık hizmetlerine ulaşmada gecikme yaşamasının sonucu olduğunu düşünmekteyiz. Bilateral olgularda tanı yaşı verilerimize baktığımızda aynı merkez için 6 ay kadar erkene çekildiği görülmüştür. Bu değişimin bilateral olgularda ailede retinoblastom öyküsünün daha çok görülmesi sebebiyle semptomların erken fark edilmesi olduğunu düşünsek de çalışmamızın geriye dönük olarak yapılmasının kısıtlayıcı özelliğinden dolayı vakaların detaylı aile öyküsüne ulaşamamıştır.

Hastalarımızı tanı anındaki yaş gruplarına göre ayırdığımızda 2006'daki verilerimizle uyumlu olarak % 94'ünün 5 yaş altında, % 38,5'inin 1 yaş altında tanı aldığını gördük. Çin'den Gao ve arkadaşlarının 2016 yılındaki verilerine benzer şekilde 1 yaş altında tanı alan olgularımızın anlamlı oranda bilateral hastalardan oluştuğunu ve 5 yaş üstünde tanı alan tüm hastaların da unilateral tutulumu olduğunu tespit ettik (165). Tümör yayılımına göre tanı yaşını ve lateraliteyi detaylandırdığımızda ekstraoküler vakalarımızda ortalama tanı yaşı 25,4 aydı.

Ülkemiz ve dünya verilerine bakıldığında ekstraoküler vakaların tanı yaşının genel tanı yaşına göre daha ileri olduğu bildirilmektedir. Gündüz ve arkadaşları ekstraoküler vakalarında 45 ay gibi gecikmiş bir süre verirken Antonelli bu süreyi 33 ay, Dunkel ve arkadaşları ise 38 ay olarak tanımlamıştır (167-169). Ekstraoküler ve intraoküler hastaları tanı yaşı açısından karşılaştırdığımızda ise intraoküler hastalarımızın 23,8 ayda tanı aldıklarını ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadığını gördük. Özdemir ve arkadaşları (162) metastatik hastalarının 24 ay olan ortalama tanı yaşını metastatik olmayanların 12,5 aylık tanı yaşına göre anlamlı derecede yüksek bulsa da Gao ve arkadaşlarının 23 intraoküler ve 22 ekstraoküler hasta arasında yaptığı karşılaştırmanın sonuçları bizim çalışmamızla uyumlu bulunmuştur (165). Ekstraoküler tutulumu olan hastaların %69,8'i bilateralken intraoküler hastalarda unilateralite daha sık saptandı. Singh ve arkadaşları 2018'de Hindistan'dan derledikleri verilerinde her ne kadar ileri evre retinoblastom vakalarında kız cinsiyeti daha sık gördüklerini belirtse de çalışmamızda cinsiyet açısından ekstraoküler ve intraoküler hastalar arasında anlamlı fark yoktu (163). ICRB'ye göre gruplanmış 66 hastamızda ileri evre ve erken evrenin lateralite ile ilişkisini incelediğimizde bilateralitenin ileri evre olgulardaki sıklığı ile erken evrelerdeki sıklığının benzer olduğunu gördük.

En sık başvuru yakınması %74,7 ile lökokori idi. İkinci sıklıkla şaşılık saptandı (%21,7). Ülkemizdeki yayınlarda (162) benzer oranlarda aynı sıralama verilse de dünyadan verilere bakıldığında lökokori en sık başvuru bulgusu olmakla beraber şaşılığın sıralamadaki yeri değişebilmektedir (165, 170). Yayınlar incelendiğinde gelişmiş ülkelerde şaşılığın ikinci sırada geldiği, gelişmekte olan ülkelerde ise orbita tutulumu ve proptozisin lökokoriden sonra daha sık olduğu görülmüştür (3, 171). Orbital tutulum varlığı metastatik hastalık için risk faktörü oluşturmakta ve prognozu kötü etkilemektedir. Bu sebeple tümörün intraoküler evrede farkedilmesi ve orbita tutulumu ile gelse dahi ayırıcı tanıda retinoblastomun unutulmaması oldukça önemlidir. Erken evrede yakalayabilmek adına Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine uyarak doğumdan 2 yaşına kadar tüm çocuklara rutin muayeneler esnasında kırmızı refle testi yapmak ve patolojik bulgu varlığında uygun oftalmoloji merkezlerine yönlendirmek en doğru koruyucu hekimlik yaklaşımı olacaktır.

Hastaların tümör yayılımları incelendiğinde unilateral hastaların %72,3'ü, bilaterallerin ise %89,4'ü ileri evre intraoküler hastalıkla tanı almıştı. Ekstraoküler ve metastatik tutulumu bakıldığında ise gelişmekte olan ülkelerde ekstraoküler hastalıkla gelme oranları %30 gibi yüksek değerlerde iken çalışmamızda bu oran %14 saptanmıştır (163). Ülkemizden Özdemir ve arkadaşları için bu oran %23 olsa da Amerika ve gelişmiş ülkelere elde edilen %5 gibi

düşük yüzdelerle karşılaştırıldığında göziçi başlayan ve santral sinir sistemi tutulumu olduğunda oldukça kötü ilerleyen bu tümörün gözdişi yayılım sonrası tanı alması ülkemizde çözülmesi gereken bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (162) . Trilateral hastalık ise % 4 sıklıkta ve genellikle 1 yaş altında tanı alan bilateral hastalarda görülmektedir (172, 173). Çalışmamızdaki sıklık %6 iken 4 hastadan 3 tanesini 1 yaş altı olgular oluşturmaktaydı.

Retinoblastom sağaltımındaki en önemli noktalardan biri tedavi planını metastatik hastalık riski oluşturmadan gereksiz enükleasyonlardan kaçınabilecek şekilde kurgulamaktır. Bu amaçla belirlenmiş histopatolojik yüksek risk kriterleri merkezlere göre farklı şekilde yorumlansa da metastaz riski açısından yol gösterici olmaktadır. Çalışmamızın en önemli hedeflerinden biri de izlemde enükleasyon yapılan olguların histopatolojik yüksek risk oranlarıyla primer enükleasyon yapılanlarını karşılaştırarak izlem yapmanın tümör yayılımına sebep olan bir geç kalış olup olmadığını araştırmak idi. Bu bağlamda ICRB'ye göre gruplandırılmış intraoküler hastaları değerlendirdiğimizde optik disk, koroid ve sklera tutulumu açısından anlamlı fark saptamadık. Hastalarımızın sekonder enükleasyona kadarki izlem süresi de literatürle uyumluydu (174). Benzer şekilde Berry ve Brennan'ın Amerika'dan, Singh ve arkadaşlarının Hindistan'dan yayınladıkları veriler de ileri evre olgularda sekonder enükleasyona kadar geçen sürenin metastaz riskini arttırmadığını savunmaktadır (163, 174, 175).

Histopatolojik dağılım irdelendiğinde primer enükleasyon yapılan olgularda güncel verilerle uyumlu olarak en sık optik disk tutulumu görülmekteydi (%68). İzlemde enükleasyon yapılan hastalarımızda ise % 47,5 ile koroid tutulumu ön planda idi. Bizde koroid daha sık görülürken (176) Surwayanshi ve arkadaşları sekonder enükleasyon yapılan 77 hastada %32,5 oranla optik disk postlaminar tutulum, ikinci en sık olarak koroidal tutulum tespit etmişlerdir.

Adjuvan kemoterapi verilecek risk gruplarını histopatolojik olarak doğru belirlemek ekstraoküler relapsları önlemek adına önem taşımaktadır. Çalışmamızda ekstraoküler ve metastatik hastaların enükleasyon materyallerinde en sık optik disk, ikinci en sık koroid tutulumu tespit edilmiştir. Lojistik regresyon sonrası postlaminar optik disk ve skleral tutulumun ekstraoküler yayılım açısından riski anlamlı ölçüde arttırdığı görülmüştür. Suryawanshi ve arkadaşları 2011'de yayınladıkları çalışmalarında kemoredüksiyon sonrası enükleasyon yapılan hastaların histopatolojik değerlendirmelerinde postlaminar optik sinir ve sklera tutulumunu rekürrens, ekstraoküler tutulum ve sağkalıma etki eden bağımsız risk faktörleri olarak tanımlarken koroidal tutulumun ekstraoküler yayılıma bağımsız etki eden bir

unsur olmadığını savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da postlaminar optik disk ve sklera tutulumu birbirinden bağımsız olarak ekstraoküler ve metastatik hastalık riskini arttırırken koroidal tutulum etkisiz olarak saptanmıştır (176).

İntraoküler ileri evre hastalıkta güncel veriler özellikle grup E unilaterale hastalara enükleasyon ve patolojik risk sınıfına uygun tedavi önerirken unilaterale D'lerde enükleasyon veya fokal izlem önerilmektedir. Bilateral vakalarda ise mümkün olduğunca enükleasyondan kaçınılmalı, sistemik kemoterapi ve fokal tedavilerle göz korunamazsa önerilmelidir. Merkezimizde 2007'den sonra yaygınlaşan ICRB sınıflamasına göre grup D ve E olan hastalarımızın enükleasyon yüzdelerine ve fokal tedavilerin yaygınlaşmasının buna etkisine bakıldı. Oftalmologun kararına göre bazı unilaterale grup E'ler enükleasyonsuz izlendi ve grup E'lerde toplamda %82,3 oranında enükleasyon yapıldı. Tanı anında enükleasyon yapılmadan izlenen hasta grubunda da %72 oranında enükleasyon gerekmiştir. Enükleasyonun geciktirilmesinin metastatik hastalığı arttırmadığı gerçeği bir kenara bırakılırsa grup E gözlerin sistemik kemoterapi ve fokal tedavi ile operasyonsuz izlenmesi göz koruma oranlarını fazla arttırmamaktadır. Aynı izlem grup D'ler için yapıldığında fokal tedavi ve kemoterapi ile izlenen grupta enükleasyon ihtiyacımız %35 saptanmıştır. Bulgumuzla benzer olarak Berry ve arkadaşları 2017'de Amerika'dan paylaştıkları verilerinde intravitreal melfalan da kullandıkları grup D hastalarında 33 aylık izlemede %25 oranında enükleasyon ihtiyacı gerektiğini bildirmişlerdir (177).

Yapılan çalışmalarda gerek Reese-Elsworth gerekse ICRB'ye göre gruplandırılmış hastalardan ileri evre olanlarda gözün belli katmanlarındaki tutulum artmış metastaz ve ekstraoküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiş, bu sebeple histopatolojik yüksek risk grupları tanımlanmıştır. Tedavi planı yapılırken tümörün göziçi ve varsa göz dışı yayılımı, subretinal ya da vitröz tohumlanma olup olmaması, görmenin korunabilmesi açısından tümörün yerleşim yeri birlikte değerlendirilmelidir. Her ne kadar yüksek risk tanımı tartışılmaya devam edilse de masif koroidal invazyon, lamina kribrosa ardında optik sinir tutulumu, cerrahi sınırdaki tümör saptanması, sklera invazyonu çoğu klinisyen tarafından anlamlı kabul edilip sistemik kemoterapi verilmektedir (176, 178). Ünitimizin tercihi ise intraoküler hasta gruplarında enükleasyon yapılanlardan prelaminar optik disk+koroid tutulumu olan, retrolaminar optik disk tutulumu olanlara kemoterapi vermek olmuştur. Sistemik kemoterapide güncel yaklaşımda en çok kullanılan ajanlar vinkristin+etopozid+karboplatin protokolünün 6-8 kür kullanımı olmuştur. Karboplatinin santral sinir sistemine geçişinin iyi olması sebebiyle perioküler ve intraarteryel kullanımlarda da tercih edilmektedir. Ekstraoküler ve metastatik vakalarda ise

VEC kürüne yanıt alınmadığında siklofosamid, topotekan eklenebilmekte veya İCE protokolü kullanılmaktadır. Cerrahi sınır pozitifliği ya da SSS tutulumu olanlarda radyoterapi uygulanmaktadır. Özellikle bilateral olgularda radyoterapi alınan bölgelerde ileride oluşabilecek ikincil kanser riski göz önünde bulundurularak kliniğimizdeki radyoterapi kullanımını oldukça azaltılmıştır. İlk grupta radyoterapi kullanım oranımız %63 iken 2000'lerden sonra tanı alan hastalarda bu oran %9'a kadar düşmüştür. İntraoküler grupta fokal bir radyoterapi olan plak brakiterapi kullanımını ise diğer fokal tedavilere yanıt vermeyen, çok sayıda vitröz tohumlanması olan olgularla sınırlandırılmıştır.

Tedavi dağılımlarına baktığımızda 1981-2000 yılları arasındaki grupta primer enükleasyon %95'e varan oranlarda yapılmaktayken 2000'li yıllarda fokal tedavi ve kemoredüksiyon kullanımının yaygınlaşması ile bu oran %33,6 gibi değerlere çekilebilmiştir. Benzer şekilde 1980'lerden önce %96 civarında olan enükleasyon sıklığı gelişmiş ülkelerde yıllar içerisinde %25-30'lara düşürülmüştür (104). Ülkemizde de özellikle bilateral olgularda enükleasyondan mümkün olduğunca kaçınılarak göz ve görme korunmaya çalışılmaktadır. Göz koruyucu tedavilerin yaygınlaşmasına ve enükleasyonların bir kısmının izlem sonrası yapılmasının metastatik hastalık riskini arttırmadığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen özellikle unilateral ileri evre hastalara enükleasyon önerilmesi hala merkezlerin ön plandaki tutumudur.

Sistemik kemoterapide güncel veriler takip edilerek tedavi protokollerimizde değişikliğe gidildiğini gözlemledik. Bir dönem popüler olan VAC protokolü yerini tamamen VEC'e bırakmakta hatta intraoküler erken evrelerde sistemik kemoterapide vinkristin+karboplatinin başarı oranının %60'larda saptanmasıyla ICRB grup A-C hastalara VC verilerek tedavi sağlanmaktadır (179).

Retinoblastom tedavisinde 21.yüzyılda hedef enükleasyon oranlarının azaltılmasının ötesinde görmenin korunması ve tedavilerin oluşturacağı ikincil yan etkilerin en aza indirilmesi olmalıdır. Bu amaçla farklı tedavi seçenekleri bir arada kullanılmakta bunların bir kısmını da göziçine fokal uygulanan tedaviler ve intraarteryel kemoterapi oluşturmaktadır. Bizim hastalarımızda en sık tercih edilen fokal tedavi %30 oranında kriyoterapi idi. Üçüncü düzey kanser tedavisi veren bir merkez olmanın bir getirisi olarak intraarteryel karboplatin ve/veya melfalan %22 sıklıkta kullanılmıştı.

Retinoblastom hastalarında sağkalıma ve göz korunmasına etki edecek en önemli faktör erken tanı ve uygun tedavi şartlarının sağlanması olacaktır. Enükleasyon oranlarımız hala



yüksek olsa da sağkalım oranlarımız Çin, Hindistan, Nijerya gibi ülkelerden daha yüksektir. Ülkemiz ve dünya verilerinde bildirilen sağkalımlar Tablo 18'de verilmiştir.

Sağkalım açısından ülkemizde yıllar içerisinde önemli gelişmeler yaşanmış Günalp ve arkadaşlarının 22 sene önce literatüre kazandırdıkları verilerde 3 yıllık sağkalım %82,2 iken günümüzde %90'lara yükselmiştir. Çocuk onkoloji ünitemizde 2006'da %89 olan sağkalım verilerimiz %92 olarak mevcut çalışmamızla güncellenmiştir. Kaybedilen vakaların her iki çalışmada da yer alması 2000'den sonra kaybedilen vaka sayımızın sadece 3 olmasına rağmen sağkalım oranlarımızın düşük çıkmasına sebep olmuştur. Tanı tarihlerine göre ayırdığımız iki gruptan 2000'e kadar tanı alan hastalardan oluşan ilk grubun 5 yıllık sağkalımı %83 iken 2000 sonrasında bu oranın % 95 saptanması da öngörümüzü desteklemektedir. Güncel tedavilerin kullanımı yaygınlaştıkça göz koruma oranlarının daha yüksek ve bu çocuklara kazandırılacak yaşam süresinin çok daha uzun olacağı aşikardır.

Lateraliteye göre sağkalım oranlarına bakıldığında unilaterallerde 3 ve 5 yıllık sağkalımın daha uzun olduğu görüldü. Merkezimizin 2006 verilerinde çalışmamızdan farklı olarak her iki grupta sağkalım benzer saptanmıştı (unilaterallerde % 90,74; bilaterallerde % 87,35). Bilaterallerde sağkalımın benzer kaldığı düşünülürse bu farkın unilaterallerde metastaza bağlı ölümlerin daha az görülmesinden kaynaklandığı düşünülebilir. Yine Günalp ve arkadaşlarının çalışmasında unilaterallerde 5 yıllık sağkalımın %82,8; bilaterallerde ise %81,1 saptanması özellikle unilateral grupta sağkalımın arttığını desteklemektedir. Kebudi ve arkadaşları ise bilateral olgularda 5 yıllık %93,5 oranında yüksek genel sağkalım bildirmiştir. Çalışmamızda yaş gruplarına göre ayırdığımızda ise 1yaş altı, 1-5 yaş ve 5 yaş üstü arasında anlamlı sağkalım farkı saptamadık.

Tablo 18 :

## Türkiye'den ve Dünyadan Yayınlanmış Retinoblastomda Sağkalım Verileri

İlk yazar	Ülke	Yayın Yılı	Hasta Grubu	Kullanılan Kemoterapi*	Sağkalım süresi	Sağkalım
Günalp <sup>(164)</sup>	Türkiye	1996	Eo+İo (636 olgu)	N/A	3 Yıllık	% 82,20
Sant <sup>(180)</sup>	İtalya+Avrupa**	2001	Eo+İo (954 olgu)	N/A	5 Yıllık	% 93
Gatta <sup>(181)</sup>	Avrupa+ABD	2003	Eo+İo (562 olgu)	N/A	5 Yıllık	% 91
Özkan <sup>(161)</sup>	Türkiye	2006	Eo+İo (141 olgu)	VEC/İCE/VAC	3 Yıllık	% 89
Varan <sup>(182)</sup>	Türkiye	2012	Eo+İo (59 olgu)	Vin+Cis+Eto+Cyc†	5 Yıllık	% 86,90
Fineman <sup>(183)</sup>	Orta Amerika	2012	Eo+İo (171 olgu)	VEC	5 Yıllık	% 48
Luo <sup>(170)</sup>	Çin	2015	Eo+İo (314 olgu)	VEC	5 Yıllık	% 80,90
Gao <sup>(165)</sup>	Çin	2016	Eo+İo (253 olgu)	N/A	3 ve 5 Yıllık	% 87,8-% 74,8
Kebudi <sup>(184)</sup>	Türkiye	2017	Eo+İo (114 bilateral olgu)	Vin+Cis+Eto+Cyc†/VEC	5 Yıllık	% 93,5

\*: sistemik kemoterapi ; \*\*: EUROCARE çalışma grubunun 17 Avrupa ülkesinde kanser kayıtları üzerinden yapıldı ,

†: vinkristin+sisplatin+etopozid+ siklofosfamid

Ekstraoküler/metastatik hastalıkla başvuranlarda genel sağkalım literatürle benzer olarak %56,4 saptandı (137, 185). Trilateral vakalarda genel sağkalım ise %100 idi. 15 vaka izlemde kaybedildi. 15 hastanın 8'inde sağkalımı ciddi oranda azaltan SSS tutulumu mevcuttu. Doz ve arkadaşları SSS tutulumu olan 4 retinoblastom hastasından iki tanesinde VEC + siklofosamid içeren kemoterapi ve radyoterapi ile izlemde 19 ve 51 aylık sağkalım elde ettiklerini yayınladılar da kemoterapi ve radyoterapiye rağmen yaşatılabilen hasta sayısı oldukça düşüktür (137, 167, 186, 187). SSS dışında metastatik yayılımı olan hastaların prognozu görece daha iyi olsa da bizim hasta serimizde de SSS tutulumu olan hastaların hepsi kaybedildi, SSS tutulumu olmaksızın kemik tutulumu olan hastaların da kaybedildiği görüldü. Günümüzde sağkalım oranları oldukça düşük olan bu grup için yüksek doz kemoterapi, otolog kemik iliği nakli uygulanmakta ve yenilikçi tedavi modaliteleri araştırılmaya devam edilmektedir. Gündüz ve arkadaşları da kendi serilerinde SSS tutulumu olan hastalarını kaybettiklerini, uzak organ metastazı olan olgularında ise kemoterapi sonrası otolog kök hücre nakline gitmeksizin sağkalım sağlayabildiklerini raporlamıştır (169).

Retinoblastom tedavisi sonrası özellikle radyoterapi alanlarda ikincil kanser gelişme riski yüksektir. Bu risk 1 yaş altında radyoterapi alanlarda ve herediter olgularda sporadik olanlara oranla daha da artmıştır. İkincil kanserle gelen olguların tedavisi daha da güç olmaktadır (188). En sık görülen kanserler osteojenik sarkomlar ve yumuşak doku sarkomları olmakla birlikte bizim olgularımızdan 2'sinde tanıdan 60 ve 180 ay sonra sırasıyla femur kaynaklı ve maksilla kaynaklı osteosarkom gelişti. Biri kız diğeri erkek olan hastaların her ikisi de bilateral ve baş-boyun bölgesine radyoterapi almış olgularımızdı. Yine Kebudi ve arkadaşları bilateral retinoblastom tanılı hastalarının 11 yıllık izlem süresi içinde 4'ünde sarkom, 1'inde menenjiom olmak üzere ikincil kanser geliştiğini rapor etmişler ve 5 tümörden 4 tanesinin radyoterapi alınan bölgelerden kaynaklandığını belirtmişlerdir (189).

Son olarak serimizde retinositoma tanısı ile izlenen iki hastamızın birinde 12 ay, diğesinde 24 ay sonra retinoblastom oluştuğu gözlemlendi. Retinoblastoma göre nekroz ve mitoz aktivitesi düşük iyi farklılaşmış retinal hücrelerden oluştuğu için retinositom olarak tanımlanan tümörü olan hastalarda erken dönemde malign dönüşüm nadir de olsa %5 oranda görülmektedir (190). Bu sebeple retinositoması olan hastaların hem kendileri hem de aile bireyleri oftalmolojik takip altında tutulmalıdır.

## 6. ÇIKARIMLAR

- ✓ Retinoblastom hastalarında cinsiyet açısından fark saptanmadı.
- ✓ Olguların %71'i unilateral %29'u bilateral tümörü olan çocuklardı.
- ✓ Ortalama tanı yaşı 24 ay, bilateral olgularda daha erken ve 10 ay iken unilaterallerde yaklaşık 30 aydı. Hastaların %94'ü tanı anında 5 yaş altıydı. 1 yaş altında tanı alanların %54,7'si bilateraldi.
- ✓ Ekstraoküler ve metastatik hastalarda tanı yaşı 25,4 aydı. İntraoküler hastalarda tanı yaşı yaklaşık 24 ay olup iki grup arasında tanı yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı.
- ✓ En sık başvuru yakınması %74,7 ile lökokoriydi.
- ✓ Ortalama enükleasyon yaşı 26 aydı, enükleasyon uygulanan hastalarda cinsiyet ve lateralite açısından anlamlı fark yoktu. 3 yaş ve üzerinde tanı alanlarda enükleasyon oranı 1 yaş ve altında tanı alanlara göre daha yüksekti.
- ✓ Tanı anında enükleasyon yapılanlarda en sık histopatolojik tutulum optik disk iken izlemde enükleasyon yapılanlarda ise koroid tutulumu daha sık saptandı. İzlemde enükleasyon yapılanlarda ortalama izlem süresi 11 aydı.
- ✓ ICRB grup E hastalarda enükleasyon oranı %82,3 idi. İzlemde enükleasyon oranı grup E'lerde D'lere göre yüksek saptandı.
- ✓ ICRB'ye göre değerlendirilmiş intraoküler hastalarda tanı anında ve izlemde enükleasyon yapılanların histopatolojik tutulumları açısından istatistiksel fark saptanmadı.
- ✓ Ekstraoküler ve intraoküler hastalardan enükleasyon yapılanlar karşılaştırıldığında postlaminar optik disk ve skleral tutulumun ekstraoküler ve metastatik hastalık açısından bağımsız risk oluşturduğu tespit edildi.
- ✓ Radyoterapi kullanım oranları yıllar içinde %63'ten %9'a inmiştir.
- ✓ En sık kullanılan fokal tedaviler kriyoterapi, intraarteryel melfalan ve lazer iken en sık görülen yan etkiler koryoretinal atrofi ve katarakttı.
- ✓ 5 yıllık genel sağkalım %88 saptandı. Unilateral olgular için bu oran %98 iken bilateral olgular için %72 idi. Ekstraoküler/ metastatik hastalardaki genel sağkalım ise %56,4 saptandı. 15 vaka izlemde kaybedildi.
- ✓ Sağkalımda cinsiyet ve yaş anlamlı fark oluşturmazken bilateral olmak ve ekstraoküler/ metastatik hastalıkla başvurmak sağkalımla ters orantılıydı.

## 7. KAYNAKLAR

1. Young J, Smith M, Roffers S, Liff J, Bunin G. Retinoblastoma. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program. 1975;1995:73-8.
2. Ries LAG SM, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. In: National Cancer Institute SP, editor. 1999.
3. Butros LJ, Abramson DH, Dunkel IJ. Delayed diagnosis of retinoblastoma: analysis of degree, cause, and potential consequences. *Pediatrics*. 2002;109(3):e45-e.
4. Goddard AG, Kingston JE, Hungerford JL. Delay in diagnosis of retinoblastoma: risk factors and treatment outcome. *British Journal of Ophthalmology*. 1999;83(12):1320-3.
5. Kutluk T, Yesilipek A, editors. Pediatric tumor registry for 2002-2005 in Turkey. *JOURNAL OF PEDIATRIC HEMATOLOGY ONCOLOGY*; 2007: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA.
6. Koulibaly M, Kabba IS, Cissé A, Diallo SB, Diallo MB, Keita N, et al. Cancer incidence in Conakry, Guinea: first results from the Cancer Registry 1992–1995. *International Journal of Cancer*. 1997;70(1):39-45.
7. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber C. The international incidence of childhood cancer. *International Journal of Cancer*. 1988;42(4):511-20.
8. Schultz KR, Ranade S, Neglia JP, Ravindranath Y. An increased relative frequency of retinoblastoma at a rural regional referral hospital in Miraj, Maharashtra, India. *Cancer*. 1993;72(1):282-6.
9. Stiller C, Parkin D. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *British medical bulletin*. 1996;52(4):682-703.
10. de Souza Reis R, de Camargo B, de Oliveira Santos M, de Oliveira JM, Azevedo Silva F, Pombo-de-Oliveira MS. Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(1):58-64.
11. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Ortega-Alvárez MC, et al. Incidence of cancer in children residing in ten jurisdictions of the Mexican Republic: importance of the Cancer registry (a population-based study). *BMC cancer*. 2007;7(1):68.
12. Juárez-Ocaña S, Palma-Padilla V, González-Miranda G, Siordia-Reyes AG, López-Aguilar E, Aguilar-Martínez M, et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005). *BMC cancer*. 2009;9(1):266.
13. 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. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(6):1433-40.

14. Wilson MW, Rodriguez-Galindo Carlos. Retinoblastoma: Springer; 2010. 11-21 p.
15. Moll AC, Imhof SM, Kuik DJ, Bouter LM, Den Otter W, Bezemer PD, et al. High parental age is associated with sporadic hereditary retinoblastoma: the Dutch retinoblastoma register 1862–1994. *Human genetics*. 1996;98(1):109-12.
16. Sivakumaran T, Ghose S, Kumar H, Sethi A, Kucheria K. Parental age in Indian patients with sporadic hereditary retinoblastoma. *Ophthalmic epidemiology*. 2000;7(4):285-91.
17. Yip BH, Pawitan Y, Czene K. Parental age and risk of childhood cancers: a population-based cohort study from Sweden. *International journal of epidemiology*. 2006;35(6):1495-503.
18. Moll AC, Imhof SM, Cruysberg JR, Schouten-van Meeteren AY, Boers M, van Leeuwen FE. Incidence of retinoblastoma in children born after in-vitro fertilisation. *The Lancet*. 2003;361(9354):309-10.
19. Bradbury BD, Jick H. In vitro fertilization and childhood retinoblastoma. *British journal of clinical pharmacology*. 2004;58(2):209-11.
20. Bruinsma F, Venn A, Lancaster P, Speirs A, Healy D. Incidence of cancer in children born after in-vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2000;15(3):604-7.
21. Lidegaard Ø, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Human Reproduction*. 2005;20(4):950-4.
22. Orjuela M, Castaneda VP, 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. *Clinical cancer research*. 2000;6(10):4010-6.
23. Hooper M. Is sunlight an aetiological agent in the genesis of retinoblastoma? *British journal of cancer*. 1999;79(7-8):1273.
24. Jemal A, Devesa S, Fears T, Fraumeni Jr J. Retinoblastoma incidence and sunlight exposure. *British journal of cancer*. 2000;82(11):1875.
25. Corson TW, Gallie BL. One hit, two hits, three hits, more? Genomic changes in the development of retinoblastoma. *Genes, Chromosomes and Cancer*. 2007;46(7):617-34.
26. Dimaras H, Coburn B, Pajovic S, Gallie B. Loss of p75 neurotrophin receptor expression accompanies malignant progression to human and murine retinoblastoma. *Molecular carcinogenesis*. 2006;45(5):333-43.
27. Marchong MN, Chen D, Corson TW, Lee C, Harmandayan M, Bowles E, et al. Minimal 16q Genomic Loss Implicates Cadherin-11 in Retinoblastoma. *11 Vision Science Research Program of the University of Toronto (MN Marchong and TW Corson), Helen Keller Foundation for Research and Education (D. Chen), National Cancer Institute of Canada with funds from the Terry Fox Run and the Canadian Cancer Society (BL Gallie), Canadian Genetics Disease Network (BL Gallie), Canadian Institutes for Health Research (BL Gallie), Royal Arch Masons of Canada, Keene Annual Perennial Plant Sale, and Jeff Healy Christmas Concert. Molecular cancer research*. 2004;2(9):495-503.

28. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006;1(1):31.
29. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: review of current management. *The oncologist*. 2007;12(10):1237-46.
30. Hurwitz RL SC, Shields JA, Chevez-Barrios P, Hurwitz, MY CM. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
31. Lohmann D, Horsthemke B, Zajcyczek S, Lubihski I. No association between the presence of a constitutional RB1 gene mutation and age in 68 patients with isolated unilateral retinoblastoma. *European Journal of Cancer*. 1999;35(6):1035.
32. Nurdan T. RETİNOBLASTOMA ERKEN TANI VE TEDAVİ KİTABI. ANKARA: MN MEDİKAL & NOBEL TIP KİTABEVİ; 2010. 7-15 p.
33. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse EA, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist*. 2007;12(10):1237-46.
34. Xu K, Rosenwaks Z, Beaverson K, Cholst I, Veeck L, Abramson DH. Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn. *American journal of ophthalmology*. 2004;137(1):18-23.
35. Rössler J, Dietrich T, Pavlakovic H, Schweigerer L, Havers W, Schüller A, et al. Higher vessel densities in retinoblastoma with local invasive growth and metastasis. *The American journal of pathology*. 2004;164(2):391-4.
36. Poulaki V, Mukai S. Retinoblastoma: genetics and pathology. *International ophthalmology clinics*. 2009;49(1):155-64.
37. Aerts I, Lumbroso-Le Rouic L, Gauthier-Villars M, Brisse H, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:31.
38. Baud O, Cormier-Daire V, Lyonnet S, Desjardins L, Turleau C, Doz F. Dysmorphic phenotype and neurological impairment in 22 retinoblastoma patients with constitutional cytogenetic 13q deletion. *Clinical genetics*. 1999;55(6):478-82.
39. Kaste S, Pratt C. Radiographic findings in 13q-syndrome. *Pediatric radiology*. 1993;23(7):545-8.
40. Pratt CB, Raimondi SC, Kaste SC, Heaton DM, Mounce KG, Mandrell B, et al. Outcome for Patients with Constitutional 13Q Chromosomal Abnormalities and Retinoblastoma. *Pediatric hematology and oncology*. 1994;11(5):541-7.
41. Red reflex examination in neonates, infants, and children. *Pediatrics*. 2008;122(6):1401-4.
42. McLaughlin C, Levin AV. The red reflex. *Pediatric emergency care*. 2006;22(2):137-40.
43. Singh AD, Shields CL, Shields JA. New insights into trilateral retinoblastoma. *Cancer*. 1999;86(1):3-5.

44. Hadjistilianou T, De Francesco S, Martone G, Malandrini A. Retinocytoma associated with calcified vitreous deposits. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2006.
45. Singh AD, Santos MCM, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(2):199-205.
46. Balmer A, Munier F, Gailloud C. Retinoma: case studies. *Ophthalmic paediatrics and genetics*. 1991;12(3):131-7.
47. Eagle RC, Shields JA, Donoso L, Milner RS. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinocytoma variant. *Ophthalmology*. 1989;96(9):1389-95.
48. Chantada GL, Gonzalez A, Fandino A, de Davila MT, Demirdjian G, Scopinaro M, et al. Some clinical findings at presentation can predict high-risk pathology features in unilateral retinoblastoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2009;31(5):325-9.
49. Wilson MW, Qaddoumi I, Billups C, Haik BG, Rodriguez-Galindo C. A clinicopathological correlation of 67 eyes primarily enucleated for advanced intraocular retinoblastoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2011;95(4):553-8.
50. Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, De Davila MT, Rodríguez-Galindo C, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(8):1199-202.
51. Bosaleh A, Sampor C, Solernou V, Fandino A, Domínguez J, de Dávila MT, et al. Outcome of children with retinoblastoma and isolated choroidal invasion. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(6):724-9.
52. Khelifaoui F, Validire P, Auperin A, Quintana E, Michon J, Pacquement H, et al. Histopathologic risk factors in retinoblastoma: a retrospective study of 172 patients treated in a single institution. *Cancer*. 1996;77(6):1206-13.
53. Messmer EP, Heinrich T, Höpping W, de Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk Factors for Metastases in Patients with Retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1991;98(2):136-41.
54. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. *Ophthalmology*. 1987;94(4):371-7.
55. Amoaku WM, Willshaw HE, Parkes SE, Shah KJ, Mann JR. Trilateral retinoblastoma: a report of five patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1996;78(4):858-63.
56. Holladay DA, Montebello JF, Holladay A, Redmond KP. Clinical presentation, treatment, and outcome of trilateral retinoblastoma. *Cancer*. 1991;67(3):710-5.
57. Ramasubramanian A, Kytasty C, Meadows AT, Shields JA, Leahey A, Shields CL. Incidence of pineal gland cyst and pineoblastoma in children with retinoblastoma during the chemoreduction era. *American journal of ophthalmology*. 2013;156(4):825-9. e2.



58. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(9):1269-72.
59. Alp Ö. *Pediatric Onkoloji: Nobel Kitabevi*; 2009. 910-8 p.
60. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2276-80.
61. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Current opinion in ophthalmology*. 2006;17(3):228-34.
62. Grabowski E, Abramson D. Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematology/oncology clinics of North America*. 1987;1(4):721-35.
63. Stuart H. Orkin DGN. Nathan and Oski's *Hematology and Oncology of Infancy and Childhood* 8th ed: Elsevier Health Sciences; 2014. 1747-8 p.
64. Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina*. 2004;24(6):828-48.
65. Dondey JC, Staffieri S, McKenzie J, Davie G, Elder J. Retinoblastoma in Victoria, 1976–2000: changing management trends and outcomes. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2004;32(4):354-9.
66. Shields CL, Meadows AT, Leahey AM, Shields JA. Continuing challenges in the management of retinoblastoma with chemotherapy. *Retina*. 2004;24(6):849-62.
67. Epstein JA, Shields CL, Shields JA. Trends in the management of retinoblastoma: evaluation of 1,196 consecutive eyes during 1974 to 2001. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 2003;40(4):196-203.
68. Abramson DH, Beaverson KL, Chang ST, Dunkel IJ, McCormick B. Outcome Following Initial External Beam Radiotherapy in Patients With Reese-Ellsworth Group Vb Retinoblastoma. *Archives of ophthalmology*. 2004;122(9):1316-23.
69. Chauveinc L, Mosseri V, Quintana E, Desjardins L, Schlienger P, Doz F, et al. Osteosarcoma following retinoblastoma: age at onset and latency period. *Ophthalmic genetics*. 2001;22(2):77-88.
70. Eng C, Li FP, Abramson DH, Ellsworth RM, Wong FL, Goldman MB, et al. Mortality from second tumors among long-term survivors of retinoblastoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(14):1121-8.
71. Roarty JD, McLean IW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1988;95(11):1583-7.
72. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology*. 1998;105(4):573-80.

73. Hungerford J, Toma N, Plowman P, Kingston J. External beam radiotherapy for retinoblastoma: I. Whole eye technique. *British journal of ophthalmology*. 1995;79(2):109-11.
74. Toma N, Hungerford J, Plowman P, Kingston J, Doughty D. External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. *British journal of ophthalmology*. 1995;79(2):112-7.
75. Krasin M, Crawford BT, Zhu Y, Evans E, Sontag M, Kun L, et al. Intensity-modulated radiation therapy for children with intraocular retinoblastoma: potential sparing of the bony orbit. *Clinical oncology*. 2004;16(3):215-22.
76. Krenkli M, Hug EB, Adams JA, Smith AR, Tarbell NJ, Munzenrider JE. Proton radiation therapy for retinoblastoma: comparison of various intraocular tumor locations and beam arrangements. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2005;61(2):583-93.
77. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2005;63(2):362-72.
78. Reisner ML, Viégas CMP, Grazziotin RZ, Batista DVS, Carneiro TM, de Araújo CMM, et al. Retinoblastoma—comparative analysis of external radiotherapy techniques, including an IMRT technique. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2007;67(3):933-41.
79. Desjardins L, Levy C, Labib A, Schlienger P, Putterman M, Zucker J, et al. An experience of the use of radioactive plaques after failure of external beam radiation in the treatment of retinoblastoma. *Ophthalmic paediatrics and genetics*. 1993;14(1):39-42.
80. Hernandez JC, Brady LW, Shields CL, Shields JA, DePotter P. Conservative treatment of retinoblastoma. The use of plaque brachytherapy. *American journal of clinical oncology*. 1993;16(5):397-401.
81. 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*. 2001;108(11):2116-21.
82. Shields CL, Shields JA, De Potter P, Minelli S, Hernandez C, Brady LW, et al. Plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma: use as a primary and secondary treatment. *Ophthalmology*. 1993;100(2):216-24.
83. Shields JA, Shields CL, De Potter P, Hernandez JC, Brady LW. Plaque radiotherapy for residual or recurrent retinoblastoma in 91 cases. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 1994;31(4):242-5.
84. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter PV. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 1995;32(5):317-22.

85. Shields JA, Shields CL, Parsons H, Giblin ME. The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 1990;108(2):205-8.
86. Abramson DH, Ellsworth RM, Rozakis GW. Cryotherapy for retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 1982;100(8):1253-6.
87. Shields JA, Parsons H, Shields CL, Giblin ME. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *American journal of ophthalmology*. 1989;108(3):260-4.
88. Hayden BC, Jockovich M-E, Murray TG, Voigt M, Milne P, Kralinger M, et al. Pharmacokinetics of systemic versus focal carboplatin chemotherapy in the rabbit eye: possible implication in the treatment of retinoblastoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2004;45(10):3644-9.
89. Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, Francis JH, Brodie SE, Dunkel IJ, et al. Intra-arterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) for group D retinoblastoma. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146582.
90. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, Pieretti G, Arepalli SA, Caywood EH, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1453-60.
91. Donoso L, Felberg N, Augsburger J, Shields J. Retinal S-antigen and retinoblastoma: a monoclonal antibody and flow cytometric study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1985;26(4):568-71.
92. Zanaty M, Barros G, Chalouhi N, Starke RM, Manasseh P, Tjounakaris SI, et al. Update on intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *The Scientific World Journal*. 2014;2014.
93. Munier FL, Soliman S, Moulin AP, Gaillard M-C, Balmer A, Beck-Popovic M. Profiling safety of intravitreal injections for retinoblastoma using an anti-reflux procedure and sterilisation of the needle track. *British Journal of Ophthalmology*. 2012;bjophthalmol-2011-301016.
94. Ghassemi F, Shields CL. Intravitreal melphalan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 2012;130(10):1268-71.
95. Ghassemi F, Shields CL, Ghadimi H, Khodabandeh A, Roohipoor R. Combined intravitreal melphalan and topotecan for refractory or recurrent vitreous seeding from retinoblastoma. *JAMA ophthalmology*. 2014;132(8):936-41.
96. Seregard S, Singh AD. *Retinoblastoma: direct chemotherapeutic drug delivery into the vitreous cavity*. BMJ Publishing Group Ltd; 2012.
97. Suzuki S, Aihara Y, Fujiwara M, Sano S, Kaneko A. Intravitreal injection of melphalan for intraocular retinoblastoma. *Japanese journal of ophthalmology*. 2015;59(3):164-72.
98. Geroski DH, Edelhauser HF. Transscleral drug delivery for posterior segment disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001;52(1):37-48.

99. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1999;106(10):1947-50.
100. Mulvihill A, Budning A, Jay V, Vandenhoven C, Heon E, Gallie BL, et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Archives of ophthalmology*. 2003;121(8):1120-4.
101. Schmack I, Hubbard GB, Kang SJ, Aaberg TM, Grossniklaus HE. Ischemic necrosis and atrophy of the optic nerve after periocular carboplatin injection for intraocular retinoblastoma. *American journal of ophthalmology*. 2006;142(2):310-5. e2.
102. Beck MN, Balmer A, Dessing C, Pica A, Munier F. First-line chemotherapy with local treatment can prevent external-beam irradiation and enucleation in low-stage intraocular retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(15):2881-7.
103. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Meadows AT, Gross N, Cater J, et al. The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 1998;116(12):1613-7.
104. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *American journal of ophthalmology*. 2002;133(5):657-64.
105. Rodriguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, Wilson MW. Treatment of retinoblastoma: current status and future perspectives. *Current treatment options in neurology*. 2007;9(4):294.
106. Schouten-van Meeteren A, Moll A, Imhof S, Veerman A. Chemotherapy for retinoblastoma: an expanding area of clinical research. *Pediatric Blood & Cancer*. 2002;38(6):428-38.
107. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Archives of Ophthalmology*. 1996;114(11):1321-8.
108. Malogolowkin M. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1348-56.
109. Shields CL, Shields JA, Needle M, De Potter P, Kheterpal S, Hamada A, et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1997;104(12):2101-11.
110. Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. *Ophthalmology*. 1996;103(12):1989-97.
111. Brichard B, De Bruycker JJ, De Potter P, Neven B, Vermeylen C, Cornu G. Combined chemotherapy and local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*. 2002;38(6):411-5.

112. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, Shields JA, Needle M, Miller D, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(1):12-.
113. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Merchant TE, Billups CA, Shah N, et al. Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(10):2019-25.
114. Schiavetti A, Hadjistilianou T, Clerico A, Bonci E, Ragni G, Castello MA. Conservative therapy in intraocular retinoblastoma: response/recurrence rate. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2005;27(1):3-6.
115. Shields CL, Shields JA, DePotter P, Himelstein BP, Meadows AT. The effect of chemoreduction on retinoblastoma-induced retinal detachment. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 1997;34(3):165-9.
116. Shields CL, Mashayekhi A, Demirci H, Meadows AT, Shields JA. Practical approach to management of retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 2004;122(5):729-35.
117. Wilson MW, Rodriguez-Galindo C, Haik BG, Moshfeghi DM, Merchant TE, Pratt CB. Multiagent chemotherapy as neoadjuvant treatment for multifocal intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2001;108(11):2106-14.
118. Shields CL, Honavar SG, Shields JA, Demirci H, Meadows AT, Naduvilath TJ. Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(4):460-4.
119. Zelter M, Damel A, Gonzalez G, Schwartz L. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer*. 1991;68(8):1685-90.
120. Chantada G, Fandino A, Dávila MT, Manzitti J, Raslawski E, Casak S, et al. Results of a prospective study for the treatment of retinoblastoma. *Cancer*. 2004;100(4):834-42.
121. Ross G, Lipper EG, Abramson D, Preiser L. The development of young children with retinoblastoma. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2001;155(1):80-3.
122. Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1989;96(2):217-22.
123. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Meadows AT, Demirci H, Cater J, et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(7):923-31.
124. Stannard C, Lipper S, Sealy R, Sevel D. Retinoblastoma: correlation of invasion of the optic nerve and choroid with prognosis and metastases. *British Journal of Ophthalmology*. 1979;63(8):560-70.
125. Kaste SC, Chen G, Fontanesi J, Crom DB, Pratt CB. Orbital development in long-term survivors of retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1183-9.
126. Yue N, Benson M. The hourglass facial deformity as a consequence of orbital irradiation for bilateral retinoblastoma. *Pediatric radiology*. 1996;26(6):421-3.

127. Ohtani-Fujita N, Fujita T, Aoike A, Osifchin N, Robbins P, Sakai T. CpG methylation inactivates the promoter activity of the human retinoblastoma tumor-suppressor gene. *Oncogene*. 1993;8.
128. Chan HS, Lu Y, Grogan TM, Haddad G, Hipfner DR, Cole SP, et al. Multidrug resistance protein (MRP) expression in retinoblastoma correlates with the rare failure of chemotherapy despite cyclosporine for reversal of P-glycoprotein. *Cancer research*. 1997;57(12):2325-30.
129. Scott IU, Murray TG, Feuer WJ, Van Quill K, Markoe AM, Ling S, et al. External beam radiotherapy in retinoblastoma: tumor control and comparison of 2 techniques. *Archives of Ophthalmology*. 1999;117(6):766-70.
130. Shields CL, Mashayekhi A, Cater J, Shelil A, Ness S, Meadows AT, et al. Macular retinoblastoma managed with chemoreduction: analysis of tumor control with or without adjuvant thermotherapy in 68 tumors. *Archives of ophthalmology*. 2005;123(6):765-73.
131. Shields CL, Shelil A, Cater J, Meadows AT, Shields JA. Development of new retinoblastomas after 6 cycles of chemoreduction for retinoblastoma in 162 eyes of 106 consecutive patients. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(11):1571-6.
132. Shields JA, Augsburger JJ. Current approaches to the diagnosis and management of retinoblastoma. *Survey of ophthalmology*. 1981;25(6):347-72.
133. Carlos LL, Roberto RL, Victor TG, Carlos HG, Eduardo LP. Risk of dying of retinoblastoma in Mexican children. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*. 2002;38(3):211-3.
134. Amozorrutia-Alegria V, Bravo-Ortiz JC, Vázquez-Viveros J, Campos-Campos L, Mejía-Aranguré M, Juárez-Ocaña S, et al. Epidemiological characteristics of retinoblastoma in children attending the Mexican Social Security Institute in Mexico City, 1990–94. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2002;16(4):370-4.
135. Sahu S, Banavali S, Pai S, Nair C, Kurkure P, Motwani S, et al. Retinoblastoma: problems and perspectives from India. *Pediatric hematology and oncology*. 1998;15(6):501-8.
136. Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V, Validire P, Quintana E, Michon J, et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer*. 1994;74(2):722-32.
137. Chantada G, Fandiño A, Casak S, Manzitti J, Raslawski E, Schwartzman E. Treatment of overt extraocular retinoblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*. 2003;40(3):158-61.
138. Kiratli H, Bilgiç S, Özerdem U. Management of massive orbital involvement of intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 1998;105(2):322-6.
139. Pratt CB, Fontanesi J, Lu X, Parham DM, Elfervig J, Meyer D. Proposal for a new staging scheme for intraocular and extraocular retinoblastoma based on an analysis of 103 globes. *The oncologist*. 1997;2(1):1-5.
140. Paulino AC. Trilateral retinoblastoma. *Cancer*. 1999;86(1):135-41.

141. Kivelä T. Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(6):1829-.
142. Chévez-Barrios P, Chintagumpala M, Mieler W, Paysse E, Boniuk M, Kozinetz C, et al. Response of retinoblastoma with vitreous tumor seeding to adenovirus-mediated delivery of thymidine kinase followed by ganciclovir. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7927-35.
143. Laurie NA, Donovan SL, Shih C-S, Zhang J, Mills N, Fuller C, et al. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature*. 2006;444(7115):61.
144. Pina Y, Decatur C, Murray TG, Houston SK, Lopez-Cavalcante M, Hernandez E, et al. Retinoblastoma treatment: utilization of the glycolytic inhibitor, 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (2-FG), to target the chemoresistant hypoxic regions in LHBETATAG retinal tumors. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(2):996-1002.
145. Piña Y, Houston SK, Murray TG, Koru-Sengul T, Decatur C, Scott WK, et al. Retinoblastoma treatment: impact of the glycolytic inhibitor 2-deoxy-d-glucose on molecular genomics expression in LHBETATAG retinal tumors. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2012;6:817.
146. Boutrid H, Jockovich M-E, Murray TG, Pina Y, Feuer WJ, Lampidis TJ, et al. Targeting hypoxia, a novel treatment for advanced retinoblastoma. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2008;49(7):2799-805.
147. Jockovich M-E, Murray TG, Escalona-Benz E, Hernandez E, Feuer W. Anecortave acetate as single and adjuvant therapy in the treatment of retinal tumors of LHBETATAG mice. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2006;47(4):1264-8.
148. Lee SY, Kim D-K, Cho JH, Koh J-Y, Yoon YH. Inhibitory effect of bevacizumab on the angiogenesis and growth of retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 2008;126(7):953-8.
149. Houston SK, Piña Y, Murray TG, Boutrid H, Cebulla C, Scheffler AC, et al. Novel retinoblastoma treatment avoids chemotherapy: the effect of optimally timed combination therapy with angiogenic and glycolytic inhibitors on LHBETATAG retinoblastoma tumors. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)*. 2011;5:129.
150. Shields CL, Shields JA, Baez K, Cater JR, de Potter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Metastatic potential and clinical risk factors. *Cancer*. 1994;73(3):692-8.
151. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(1):41-8.
152. Chantada GL, Casco F, Fandiño AC, Galli S, Manzitti J, Scopinaro M, et al. Outcome of patients with retinoblastoma and postlaminar optic nerve invasion. *Ophthalmology*. 2007;114(11):2083-9.

153. Mohny BG, Robertson DM, Schomberg PJ, Hodge DO. Second nonocular tumors in survivors of heritable retinoblastoma and prior radiation therapy. *American journal of ophthalmology*. 1998;126(2):269-77.
154. Wong FL, Boice JD, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. *Jama*. 1997;278(15):1262-7.
155. Yu C-L, Tucker MA, Abramson DH, Furukawa K, Seddon JM, Stovall M, et al. Cause-specific mortality in long-term survivors of retinoblastoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(8):581-91.
156. Demirci H, Shields CL, Meadows AT, Shields JA. Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma. *Archives of Ophthalmology*. 2005;123(11):1525-30.
157. Friedman DN. Long-Term Follow-Up of Retinoblastoma Survivors. *Recent Advances in Retinoblastoma Treatment: Springer*; 2015. p. 113-21.
158. Smits C, Swen SJ, Goverts ST, Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AY. Assessment of hearing in very young children receiving carboplatin for retinoblastoma. *European Journal of Cancer*. 2006;42(4):492-500.
159. Lambert MP, Shields C, Meadows AT. A retrospective review of hearing in children with retinoblastoma treated with carboplatin-based chemotherapy. *Pediatric blood & cancer*. 2008;50(2):223-6.
160. Bhagat SP, Bass JK, White ST, Qaddoumi I, Wilson MW, Wu J, et al. Monitoring carboplatin ototoxicity with distortion-product otoacoustic emissions in children with retinoblastoma. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2010;74(10):1156-63.
161. Özkan A, Pazarli H, Celkan T, Karaman S, Apak H, Kaner G, et al. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981–2004. *Pediatrics international*. 2006;48(4):369-73.
162. Ozdemir H, Tacyildiz N, Unal E, Yavuz G, Ugur H, Gunduz K. Clinical and epidemiological characteristics of retinoblastoma: correlation with prognosis in a Turkish pediatric oncology center. *Pediatric hematology and oncology*. 2007;24(3):221-31.
163. Singh U, Katoch D, Kaur S, Dogra MR, Bansal D, Kapoor R. Retinoblastoma: A sixteen-year review of the presentation, treatment, and outcome from a tertiary care institute in Northern India. *Ocular oncology and pathology*. 2018;4(1):23-32.
164. Günalp I, Gündüz K, Arslan Y. Retinoblastoma in Turkey: diagnosis and clinical characteristics. *Ophthalmic genetics*. 1996;17(1):21-7.
165. Gao J, Zeng J, Guo B, He W, Chen J, Lu F, et al. Clinical presentation and treatment outcome of retinoblastoma in children of South Western China. *Medicine*. 2016;95(42).
166. Dondey JC, Staffieri S, McKenzie J, Davie G, Elder J. Retinoblastoma in Victoria, 1976-2000: changing management trends and outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32(4):354-9.



167. Antoneli CBG, Steinhorst F, de Cássia Braga Ribeiro K, Novaes PER, Chojniak MM, Arias V, et al. Extraocular retinoblastoma: A 13-year experience. *Cancer*. 2003;98(6):1292-8.
168. Dunkel IJ, Chan HS, Jubran R, Chantada GL, Goldman S, Chintagumpala M, et al. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell rescue for stage 4B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):149-52.
169. Gündüz K, Müftüoğlu O, Günalp İI, Ünal E, Taçyıldız N. Metastatic retinoblastoma: clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1558-66.
170. Luo X, Ye H, Ding YG, Du Y, Yang H. Clinical characteristics and prognosis of patients with retinoblastoma: 8-year follow-up. *Turkish journal of medical sciences*. 2015;45(6):1256-62.
171. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW. Presenting signs of retinoblastoma. *The Journal of pediatrics*. 1998;132(3):505-8.
172. Jubran RF, Erdreich-Epstein A, Butturini A, Murphree AL, Villablanca JG. Approaches to Treatment for Extraocular Retinoblastoma: Children's Hospital Los Angeles Experience. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2004;26(1):31-4.
173. De Potter P, Shields CL, Shields JA. Clinical variations of trilateral retinoblastoma: a report of 13 cases. *Journal of pediatric ophthalmology and strabismus*. 1994;31(1):26-31.
174. Berry JL, Kogachi K, Aziz HA, McGovern K, Zolfaghari E, Murphree AL, et al. Risk of metastasis and orbital recurrence in advanced retinoblastoma eyes treated with systemic chemoreduction versus primary enucleation. *Pediatric blood & cancer*. 2017;64(4).
175. Brennan RC, Qaddoumi I, Billups CA, Free TL, Haik BG, Rodriguez-Galindo C, et al. Comparison of high-risk histopathological features in eyes with primary or secondary enucleation for retinoblastoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;bjophthalmol-2014-306364.
176. Suryawanshi P, Ramadwar M, Dikshit R, Kane SV, Kurkure P, Banavali S, et al. A study of pathologic risk factors in postchemoreduced, enucleated specimens of advanced retinoblastomas in a developing country. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2011;135(8):1017-23.
177. Shields C, Fulco E, Arias J, Alarcon C, Pellegrini M, Rishi P, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye*. 2013;27(2):253.
178. Chantada GL, Dunkel IJ, Antoneli CB, de Dávila MT, Arias V, Beaverson K, et al. Risk factors for extraocular relapse following enucleation after failure of chemoreduction in retinoblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2007;49(3):256-60.
179. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Merchant TE, Billups CA, Shah N, et al. Treatment of Intraocular Retinoblastoma With Vincristine and Carboplatin. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(10):2019-25.

180. Sant M, Capocaccia R, Badioni V. Survival for retinoblastoma in Europe. *European Journal of Cancer*. 2001;37(6):730-5.
181. Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Ries LAG, Berrino F. Childhood cancer survival in Europe and the United States. *Cancer*. 2002;95(8):1767-72.
182. Varan A, Tacyildiz N, Ozdemir H, Unal E, Yavuz G, Erden E, et al. Comparison Of Histopathologic Findings In Enucleated Eyes With Retinoblastoma, Treated With Chemoreduction Versus Without Therapy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2005;45(4):485.
183. Luna-Fineman S, Barnoya M, Bonilla M, Fu L, Baez F, Rodríguez-Galindo C. Retinoblastoma in Central America: report from the Central American Association of Pediatric Hematology Oncology (AHOPCA). *Pediatric blood & cancer*. 2012;58(4):545-50.
184. Kebudi R, Tuncer S, Bay Buyukkapu S, Sencer S, Gorgun O, Yaman Agaoglu F, et al. Advances in the approach to treatment of bilateral retinoblastoma: 26-year experience. *American Society of Clinical Oncology*; 2017.
185. Rodriguez-Galindo C, Wilson MW, Haik BG, Lipson MJ, Cain A, Merchant TE, et al. Treatment of metastatic retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1237-40.
186. Doz F, Neuenschwander S, Plantaz D, Courbon B, Gentet J, Bouffet E, et al. Etoposide and carboplatin in extraocular retinoblastoma: a study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Journal of clinical oncology*. 1995;13(4):902-9.
187. Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. *Survey of ophthalmology*. 2002;47(1):1-16.
188. Özdemir N, Kebudi R, Hakyemez HT, İnci A, Ağaoğlu FY, Dervişoğlu S, et al. Soft tissue sarcoma as a secondary malignancy after radiotherapy in a child with bilateral retinoblastoma. *Turkish Journal Of Oncology*.26(3).
189. Kebudi R, Tuncer S, Buyukkapu SB, Sencer S, Gorgun O, Agaoglu FY, et al. Advances in the approach to treatment of bilateral retinoblastoma: 26-year experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15\_suppl):e22009-e.
190. Singh AD, Santos MM, Shields CL, Shields JA, Eagle RC, Jr. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Archives of Ophthalmology*. 2000;118(2):199-205.