

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**RETİNOBLASTOMA TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKLER  
20 YILLIK RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRME**

**Dr. Hande TOSUN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Emel Cabi ÜNAL**

**ANKARA-2019**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

**I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN**

<b>Adı, Soyadı</b> : Dr. Hande Tosun	<b>Sınav tarihi:</b>  26/08/ 2019
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b> : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
<b>Tez Danışmanı</b> : Prof. Dr. Emel Ünal	

**II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER**

<b>Tezin Başlığı:</b> Retinoblastoma tedavisindeki yenilikler 20 yıllık retrospektif değerlendirme
<b>Tezin Niteliği:</b> <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
<b>Kaçıncı tez sınavı olduğu:</b> <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

**III. KARAR**

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.
---

**IV. AÇIKLAMALAR**

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız
---



**Jüri Başkanı**

**Unvanı, Adı, Soyadı**

Prof. Dr. Emel Ünal

Pediatrik Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı  
Başkanı

  
**Jüri Üyesi**

**Unvanı, Adı, Soyadı**

Prof. Dr. Nurdan Taçyıldız

Pediatrik Hematoloji- Onkoloji Bilim Dalı

  
**Jüri Üyesi**

**Unvanı, Adı, Soyadı**

Doç. Dr. Neriman Sarı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman  
Yurtaslan Ankara Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi Pediatrik Hematoloji- Onkoloji Bilim  
Dalı

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman sevgi, anlayış ve tecrübelerini bizlerden esirgemeyen, tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Emel Cabi Ünal'a;

Başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Saadet Arsan olmak üzere onun öncesinde yıllarca bize rehberlik eden çok sevgili hocam Prof. Dr. Semra Atalay'a ve asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen tüm hocalarıma;

Beni her düşüğümde kaldıran, istediğim her şeyi başarabileceğim konusunda beni yüreklendiren, hayattaki tüm varlıklarını; maneviyatlarını benden esirgemeyen, 6 yaşında çıktığım bu yolda her daim örneklerim olan, ilk öğretmenlerim biricik annem Halise Tosun ve biricik babam Hüseyin Tosun'a;

Bana bir abladan çok bir anne olan, aynı karnı paylaştığım için hep ayrıcalıklı hissettiğim, hayattaki en büyük desteğim, en yakın arkadaşım canım ablam Hülya Tosun Kılıçaslan'a ve annelik nedir bilmesem de bana teyzelik duygusunu yaşatan bu süreçte tüm stresimi alan saf sevgi kaynaklarım Alya ve Zeynep Kılıçaslan'a;

Asistanlığa başladığım 25 yaşında, yeni bir arkadaş edinilemeyeceğini düşünen bana, aynı karından çıkmasak bile kardeş olunabileceğini gösteren, acı-tatlı her anımda yanımda olan canım dostum Begüm Murt'a;

Gözümü kapattığımda yüzümde hep tebessüm oluşturan anılar biriktirdiğimiz Nilay Yıldırım ve Fulden Aycan'a;

Her seferinde bu kadar farklı renk nasıl olmuş da bir araya gelmiş ve nasıl olmuş da bu kadar iyi anlaşabilmiş dediğim eş kıdemlerime;

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

**Dr. Hande TOSUN**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>KABUL VE ONAY</b> .....	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>iii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>iv</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	<b>vii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	<b>viii</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>3</b>
2.1. Retinoblastoma Epidemiyoloji.....	3
2.2. Retinoblastomada Sınıflandırma.....	4
2.3. Retinoblastomada Genetik.....	4
2.4. Retinoblastomada Patoloji ve Histopatoloji .....	7
2.4.1. Retinoblastomada Histopatolojik Prognostik Kriterler.....	10
2.4.2. Retinositoma.....	10
2.4.3. Retinoblastoma İçin TNM Sınıflaması .....	11
2.5. Retinoblastomada Klinik Belirti ve Bulgular.....	12
2.6. Retinoblastomanın Klinik Tipleri .....	14
2.7. Retinoblastomada Tanı.....	15
2.8. Retinoblastomada Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri .....	16
2.9. Retinoblastomada Ayırıcı Tanı .....	17
2.10. Retinoblastomada Erken Tanının Önemi.....	17
2.11. Kırmızı Refle Testi .....	22
2.12. Retinoblastomada Göz Dışı Yayılım.....	24
2.13. Trilateral Retinoblastoma .....	26
2.14. Retinoblastomada Göz İçi Sınıflandırma.....	26
2.14. Retinoblastomada Sistemik Hastalık Evrelemesi .....	28
2.16. Retinoblastomanın Tarihçesi.....	30
2.17. Retinoblastomada Tedavi .....	31
2.17.1.Kemoterapi.....	32

2.17.1.1. Sistemik Kemoterapi .....	32
2.17.1.2. Periorbital Kemoterapi .....	35
2.17.1.3. İntraarteriyel Kemoterapi.....	36
2.17.1.4. İntravitreal Kemoterapi .....	37
2.17.2 Lokal Tedavi Yöntemleri.....	38
2.17.2.1. Lazer Fotokoagülasyon .....	38
2.17.2.2. Kriyoterapi.....	39
2.17.2.3. Termoterapi .....	39
2.17.2.4. Episkleral Plak Brakiterapi.....	40
2.17.3. Eksternal Radyoterapi .....	41
2.17.4. Enükleasyon .....	42
2.18. Retinoblastomada Takip ve Tedavi Sonrası İzlem.....	44
2.18.1. Hastalık İlişkili Takip.....	44
2.18.2. Toksikite İlişkili Takip .....	44
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>46</b>
3.1. İstatistiksel Analiz.....	47
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>48</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>68</b>
<b>6. SONUÇLAR .....</b>	<b>77</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>81</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>83</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>85</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>100</b>
EK-1: Hasta Tarama Formu .....	100

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	:	Amerika Birleşik Devletleri
<b>BOS</b>	:	Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT</b>	:	Bilgisayarlı Tomografi
<b>IAC</b>	:	İntra-arteriyel kemoterapi
<b>ICRB</b>	:	International Classification of Retinoblastoma
<b>KT</b>	:	Kemoterapi
<b>LP</b>	:	Lomber ponksiyon
<b>MRG</b>	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>OAC</b>	:	Oftalmik arter kemocerrahisi
<b>PET</b>	:	Pozitron Emisyon Tomografisi
<b>RB</b>	:	Retinoblastoma
<b>RE</b>	:	Reese-Ellsworth
<b>RT</b>	:	Radyoterapi
<b>SEER</b>	:	Surveillance, Epidemiology and End Results
<b>TPOG</b>	:	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
<b>USG</b>	:	Ultrasonografi

## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1.</b> TNM Sınıflaması .....	11
<b>Tablo 2.2.</b> TNM Sınıflaması .....	12
<b>Tablo 2.3.</b> Lökokori ile başvuran olgularda klinik tanılar .....	13
<b>Tablo 2.4.</b> Retinoblastomanın en sık klinik bulguları .....	14
<b>Tablo 2.5.</b> Reese-Ellsworth Sınıflandırması .....	27
<b>Tablo 2.6.</b> Uluslararası Retinoblastoma Sınıflandırması (International Classification of Retinoblastoma-ICRB) .....	28
<b>Tablo 2.7.</b> Uluslararası Retinoblastoma Sistemik Evrelendirme Sistemi .....	29
<b>Tablo 2.8.</b> VEC Protokolü.....	34
<b>Tablo 2.9.</b> Uluslararası Retinoblastoma Sınıflaması ve Genel Tedavi Yaklaşımları.....	43
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların göz tutulumlarına göre tanı yaşlarının dağılımı .....	49
<b>Tablo 4.2.</b> Hastaların anne ve babalarının yaş dağılımları.....	50
<b>Tablo 4.3.</b> Göz tutulumu ve aile öyküsü arasındaki ilişki.....	51
<b>Tablo 4.4.</b> Göz içi evrelerin dağılımı .....	54
<b>Tablo 4.5.</b> İkamet edilen bölge ve tanıda göz içi evrelerin dağılımı.....	55
<b>Tablo 4.7.</b> Evrelere göre enükleasyona gidiş zamanı.....	60
<b>Tablo 4.8.</b> Tanı yaşı ve enükleasyon ilişkisi .....	60
<b>Tablo 4.9.</b> Hastalara uygulanan tedaviler.....	61
<b>Tablo 4.10.</b> Hastalara uygulanan izole ve kombine tedavi dağılımları.....	61
<b>Tablo 4.11.</b> Hastalara uygulanan sistemik kemoterapilerin dağılımı.....	62
<b>Tablo 4.12.</b> Hastalara uygulanan lokal tedavilerin dağılımı .....	64
<b>Tablo 4.13.</b> Hastalık tutulumuna göre hastaların takip sürelerinin dağılımı.....	66

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1.	0-3 ay bebekler için göz muayenesi akış şeması ..... 19
Şekil 2.2.	36-48 ay çocuklar için göz muayenesi akış şeması..... 20
Şekil 2.3.	İlköğretim 1. sınıf çocuklar için göz muayenesi akış şeması ..... 21
Şekil 2.4.	Göz anatomisi ..... 24
Şekil 2.5.	Retinoblastomanın göz dışına yayılım yolları ..... 26
Şekil 2.6.	İntraoküler RB odağı, tutulan yüzey alanı ve tanı yaşı arasındaki ilişki ..... 29
Şekil 4.1.	Hastaların cinsiyet dağılımı ..... 48
Şekil 4.2.	Göz tutulumuna göre hastaların dağılımı..... 48
Şekil 4.3.	Cinsiyete göre hastalardaki göz tutulumları ..... 49
Şekil 4.4.	Tanı yaşlarına göre hastalık tutulumlarının dağılımı ..... 50
Şekil 4.5.	Hastaların ikamet ettikleri coğrafi bölgelere göre dağılımı ..... 51
Şekil 4.6.	Hastalarda ilk farkedilen bulgularının dağılımı..... 52
Şekil 4.7.	Hastaların ilk başvurdukları doktorların dağılımı ..... 53
Şekil 4.8.	İlk farkedilen bulgu ve doktor başvurusu arasındaki ilişki..... 53
Şekil 4.9.	Göz içi evre ve unilaterallite/bilateralite ilişkisi ..... 54
Şekil 4.9.	Enükleasyon ve hasta sayısı arasındaki ilişki ..... 57
Şekil 4.10.	Enükleasyon ve göz sayısı arasındaki ilişki..... 57
Şekil 4.11.	Hastalık tutulumu ve enükleasyon ilişkisi ..... 58
Şekil 4.12.	Enükleasyon ve evre ilişkisi ..... 59
Şekil 4.13.	Enükleasyona giden gözlerde evreler ve hastalık tutulumu ilişkisi ..... 59
Şekil 4.14.	Radyoterapi uygulanan hastaların dağılımı ..... 63
Şekil 4.15.	İntraarteriyel ve intravitreal KT kullanımı ve enükleasyon ilişkisi ..... 65

<b>Şekil 4.16.</b>	Yıllar içinde entükleasyon oranlarındaki değişim.....	65
<b>Şekil 4.17.</b>	Hastalara uygulanan tedavilerin yıllara göre dağılımı .....	66
<b>Şekil 4.18.</b>	Sağkalım oranları.....	67



## RESİMLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Resim 2.1.</b> Flexner- Wintersteiner rozetleri .....	8
<b>Resim 2.2.</b> Homer-Wright rozetleri.....	9
<b>Resim 2.3.</b> Fleurettes .....	9
<b>Resim 2.4.</b> Lökokori .....	13
<b>Resim 2.5.</b> Normal refle .....	23
<b>Resim 2.6.</b> Refle olmaması.....	23
<b>Resim 2.7.</b> İki göz arasında refle farkı .....	23
<b>Resim 2.8.</b> Beyaz refle .....	23

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinoblastoma (RB); çocukluk çağında görülen malignitelerin %3-4'ünü oluşturmasına rağmen (1,2), her 15000-20000 canlı doğumda bir görülme insidansı ile çocukluk çağının en sık görülen primer intraoküler malignitesidir. Yaşamın ilk yılında ortaya çıkan kanserlerin %10-15'ini oluşturur (3).

Retinoblastoma genetik kökeni olduğu gösterilen ilk kanserlerden biridir (4). Knudson 2 vuruş hipotezine göre retinoblastoma karsinogenezi, kromozom 13q14.2'de yer alan RB1 tümör baskılayıcı geninin her iki alelinde inaktivasyon yapan mutasyonla ilgilidir (5).

Tümörün moleküler biyolojisinin anlaşılması ve hedefe yönelik tedavinin geliştirilmesi ile gelişmiş ülkelerde sağkalım oranlarında artış sağlanmıştır (6).

Sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde RB'li çocuklar genellikle tümör göz içine sınırlı erken evrede (intraoküler retinoblastoma) tanı alırken; gelişmekte olan ülkelerde retinoblastoma tanısında önemli gecikmeler söz konusu olmaktadır. Bunun sonucunda tanı sırasında tümörün göz içine tamamen yayılmış olduğu görülebilmektedir. Ayrıca santral sinir sistemi ve uzak organlara metastaz da sık olmaktadır. Sonuçta enükleasyon ve eksternal radyoterapi gibi tedavi seçenekleri kaçınılmaz olarak gündeme gelmektedir (7).

Eksternal radyoterapi sonrasında kalıtsal RB'li olgularda hem ışın uygulanan bölgede hem de vücudun diğer bölgelerinde sekonder kanserler görülmektedir. Bu bakımdan eksternal radyoterapiden mümkün olduğunca kaçınmak gereklidir. Son yıllarda RB'de erken tanı ve tedavide geliştirilen yeni yöntemler ile yaşam süresi ve görme yönünden prognoz geçen yüzyıla göre büyük oranda iyileşmiştir. Bu oran 1930'larda %30'larda iken günümüzde %90-95'lere yükselmiştir. Günümüzde esas hedef RB'li olguları klinik olarak intraoküler evrede iken saptayabilmek ve tedavi yaklaşımı olarak da klasik tedavi yöntemleri olan enükleasyon ve eksternal radyoterapiden kaçınmak için neoadjuvan sistemik kemoterapi uygulayıp, tümör

hacminde küçülme sağlandıktan sonra lokal tedavi yöntemlerinden yararlanarak tümörü kontrol altında tutmaktır (8-10).

Retinoblastoma tedavisinde yaklaşım hastanın hayati durumu, globun korunması ve görme fonksiyonu olmak üzere üç faktör arasındaki dengeler tarafından belirlenir. Lokal ya da uzak metastazdan koruyarak hastanın yaşam garantisini sağlamak ilk amaçtır. Gözün korunması ikinci sırada gelmektedir. Önce hastanın yaşamı, sonra glob emniyete alındıktan sonra görme fonksiyonu üzerine yoğunlaşılmalıdır. Hastaya uygulanacak tedavi seçilirken hastanın genel durumu, metastatik hastalık mevcudiyeti, sekonder kanser riskleri, tümörün lateralitesi, tümör sayısı, büyüklüğü ve yeri, tedavi sonrası beklenen görme işlevi göz önüne alınarak değerlendirilmeli ve karar verilmelidir (11).

Potansiyel olarak iyileştirilebilir olsa da, prognoz erken tanı ve uygun tedaviye bağlıdır. Retinoblastomanın yönetimi karmaşık ve zordur ve çoğu zaman multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

Bu tez çalışmasında, Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda Retinoblastoma tanısı ile izlenen hastalara yıllar içindeki süreçte uygulanan tedaviler ele alınmıştır. Uzun yıllar boyunca retinoblastoma tedavisi için ilk basamak tedavi seçeneği olarak enükleasyon kullanılmıştır. Sistemik kemoterapi ve lokal tedavilerin yaygınlaşması ile birlikte hem gözün hem de görme fonksiyonunun olabildiğince korunması amaçlanmaya başlanmıştır. Özellikle bilateral tutulumu olan olgularda enükleasyonsuz sağaltımın öne çıkması diğer gözün de korunabilmesi adına önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasında pediatrik onkoloji bölümümüzde izlenen retinoblastomalı olguların 20 yıllık süreç içinde enükleasyon oranlarını tespit etmek, retinoblastoma yönetiminde, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunan son gelişmelerin altını çizmek amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Retinoblastoma Epidemiyoloji

Retinoblastoma (RB); çocukluk çağının en sık primer intraoküler malignitesidir. 15000-20000 canlı doğumda bir görülür, bu da her yıl yaklaşık 9000 yeni vakaya karşılık gelir. Belirlenmiş bir irksal veya cinsiyet eğilimi olmamasına rağmen, düşük-orta gelirli ülkelerdeki doktorlar bu hastalığın daha yüksek oranda olduğunu bildirmiştir. Hastalık en çok Asya ve Afrika gibi yüksek doğum oranları olan kıtalarda kaydedilmiştir (10, 12).

Erken yaşlarda görülen bir tümördür. Olguların %95'i 5 yaşından önce tanı alır (13). Ortalama tanı yaşı 18-20 aydır; bilateral hastalığı olan çocuklar için ortalama tanı yaşı 12 ay, unilateral hastalığı olan çocuklar için ortalama tanı yaşı 24 aydır (14, 15). Olguların yaklaşık %25-35'i bilateraldir. Bilateral tümörler büyük oranda yaşla ilişkilidir. Bir yaşından önce RB tanısı alanlarda bilateralite %42 iken, bir yaşındaki çocuklarda %21, daha büyük çocuklarda ise bu oran %9'dur (10, 16).

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin birlikte yürüttükleri pediatrik kanser kayıtları verilerine göre 0-19 yaş arası 2002-2008 yılları arasında kaydı yapılan 10059 pediatrik kanserli vakanın 268'i (%2,66) RB tanısı almıştır. Vakaların %88,8'i 0-4 yaş grubunda yer almıştır. %69'u unilateral, %27,6'sı bilateraldir. Uzun süreli yaşam %78.4 olarak bulunmuştur (17).

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki sağkalım oranları %100'e yaklaşırken, başta gelişmekte olan ülkeler olmak üzere, sağkalım oranları çok daha düşüktür. Gelişmiş Latin Amerika ülkelerinde sağkalım oranlarının %80-89, İran'da %83, Çin'de %81, Hindistan'da %48 ve Afrika'da %20-46 olduğu bildiren çalışmalar mevcuttur. Sonuç olarak, dünya genelinde yıllık 3000-4000 ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir (18).

Bu epidemiyolojik çalışmalar erken tanı ve üçüncü basamak merkezlere yönlendirmenin önemini vurgulamaktadır.

## 2.2. Retinoblastomada Sınıflandırma

Retinoblastoma için birbiriyle örtüşen 3 farklı sınıflamadan bahsedilmektedir.

Tümör göz tutulumuna göre unilateral veya bilateral, tuttuğu odağa göre fokal veya multifokal, genetik olarak da herediter veya nonherediter olarak sınıflandırılabilir. Bu üç sınıflandırma da birbiriyle iç içe tanımlamalarda kullanılabilir.

Bilateral retinoblastomada hasta her iki gözde bir ya da daha fazla tümöre sahiptir. Pozitif aile hikayesi olmasa bile hastaların, hastalığın herediter formuna sahip olduğu düşünülmektedir. Unilateral hastalıkta hasta bir gözde bir ya da daha fazla tümöre sahiptir ve hastaların, hastalığın nonherediter formuna sahip olduğu düşünülmektedir.

Unifokal olanlarda tümör tek bir odağa sahiptir ve genellikle nonherediter olma olasılığı daha yüksektir. Multifokal olanlarda tek bir gözde ya da her iki gözde birden fazla tümör odağı vardır ve bu hastaların RB1 geninde bir germline mutasyonu barındırması daha olasıdır.

Herediter retinoblastomada hasta, retinoblastoma neden olan gende (RB1) germline mutasyonu vücudunun her hücresinde taşımaktadır ve hastalığın bu formunda tümörün multifokal ve bilateral olma riski fazladır. Nonherediter retinoblastomada ise bu gendeki mutasyonlar somatik olarak oluşmaktadır ve hastalığın bu formunda genellikle tümör unifokal ve unilateral olmaya eğilimlidir (19).

## 2.3. Retinoblastomada Genetik

Retinoblastoma herediter ve nonherediter olmak üzere 2 farklı klinik formda meydana gelir. Vakaların %40'ını oluşturan herediter form; bilateral ve multifokal hastalık ile ilişkilidir ve RB1 genindeki germline mutasyonlar sonucunda oluşur. Vakaların %60'ını oluşturan nonherediter form ise unilateral ve unifokal hastalık ile ilişkilidir ve RB1genindeki sporadik mutasyonlar sonucunda oluşur (20). Bilateral olguların hepsi germline mutasyon ile oluşurken, unilateral olguların %10'u germline mutasyon, geri kalanı sporadik mutasyon ile oluşur (21).

Retinoblastoma geni tümör baskılayıcı bir genidir. Retinoblastoma tümör baskılayıcı bir gen ile ilişkisi olduğu ortaya konulan ilk kanserlerden birisidir. Bu gen (RB1 geni) 13. kromozomun uzun kolunda bulunur ve hücre çoğalması için gerekli proteinlere bağlanarak hücre bölünmesini engeller. Retinoblastoma oluşması için bu genin inaktive olması gerekmektedir (22).

RB1 geninin inaktive olması ve retinoblastoma gelişmesi için her iki kromozomdaki RB1 geninde fonksiyon kaybı olması gereklidir. Yani üst üste 2 mutasyon oluşması gereklidir. İlk defa 1971 yılında Knudson, RB'nin iki mutasyon sonucunda oluştuğunu kanıtlayan 'iki vuruş hipotezini' tanımlamıştır. Germinal mutasyonlu (%40) olgularda RB1 alellerinden bir tanesindeki mutasyon anne ya da babadan kalıtılabileceği gibi doğumdan önce kendiliğinden de oluşabilmektedir. Diğer kromozomdaki 2. alelde somatik mutasyon meydana gelmesi ile RB1 geni tam olarak inaktive olur ve retinoblastoma gelişir (23).

Çocuğun gelişimi sırasında primordiyal retinoblast hücrelerinden bir ya da birkaçında mutasyon olma ihtimali çok yüksektir. Bunun nedeni bu hücrelerin sayısının bir milyondan fazla olması ve bölünme hızlarının yüksek olmasıdır. Hücre için her bölünme spontan mutasyon riski anlamına gelir. Bu biyolojik özelliklerin sonucunda birden fazla hücrede ikinci bir mutasyon riski çok yüksektir, bu nedenle kalıtsal formda hastalık her iki gözde ve çok odaklı olarak görülmektedir. Sporadik olgularda belli bir hücredeki her iki RB1 alelinin de birbirinden bağımsız olarak mutasyona uğraması gerekmektedir. Bu daha ender oluşabilecek bir durum olduğu için genellikle hastalık tek taraflı ve tek odaklıdır (9, 24, 25).

RB1 geni retina dışındaki dokularda da işlev yaptığından ailesel olgularda yaşamın ilerleyen dönemlerinde sekonder malignitelerin ortaya çıkma olasılığı yüksektir. En sık görülen sekonder kanserler osteosarkom, yumuşak doku sarkomları ve melanomdur. Lösemi, lenfoma ve meme kanseri de diğer görülen kanserlerdir (19).

Retinoblastomalı hastalarda RB1 gen mutasyonu dışında da bazı gen fonksiyon bozuklukları gözlenmektedir. MDMX ve MDM2 genlerindeki aktivasyon sonucu p53 tümör baskılayıcı geni veya yolu inaktive olmakta ve bu da tümör proliferasyonunu arttırmaktadır (27).

RB1 fonksiyonunun kaybı retinoblastoma oluşumunu başlatır, ancak bu tümörün tamamen gelişmesi için yetersizdir; diğer genetik ve epigenetik olaylar bu süreç için gereklidir. MDM4, KIF14, MYCN, DEK ve E2F3 gibi onkogenlerin ve tümör baskılayıcı bir gen olan CDH11'in retinoblastomagenezdeki rolü için artan kanıtlar vardır (28, 29).

Yakın zamanda RB1 mutasyonu olmayan nonherediter RB tümörlerini araştırılan bir çalışmada; çalışmadaki küçük bir alt grupta yüksek MYCN amplifikasyon oranları bulunmuştur. Bu da retinoblastomun sadece RB1 genindeki mutasyonla başlatıldığı doğmasına meydan okumuştur (30).

RB'li hastaların %5'inde 13q delesyon sendromu bulunmaktadır. 13q delesyon sendromunda retinoblastomanın yanında mental motor retardasyon, düşük kulak, geniş burun kanadı, el ve ayakta bozukluklar gibi çeşitli bulgular ortaya çıkmaktadır. Bazen tipik yüz bulgularının tanınması RB tanısına öncülük etmektedir (26).

Germinal mutasyonu olan olgularda hastalığın kardeşte ya da çocukta görülme riski %45'tir. Çünkü genin penetrasyonu %90'dır. RB bu haliyle inkomplet penetransı olan otozomal dominant bir hastalığı taklit etmektedir. Sporadik mutasyonlu olgularda ise kardeşte ya da çocukta görülme riski %1-2'dir (21).

Retinoblastoma tanısı alan her çocukta periferik kanda ve enükleasyon yapılmışsa tümör dokusunda RB1 gen mutasyonu bakılmalıdır. Eğer tespit edilmişse anne ve babada da bakılmalıdır. Eğer mutasyon anne ve babada mevcutsa bu durum tümörün germinal mutasyon ile geçtiğine işaret eder. Eğer anne ya da babada mutasyon saptanmazsa bu durum germinal mutasyonun in utero dönemde ya da doğumdan hemen sonra geliştiğini gösterir. Bu durumda hastanın çocukları açısından dikkatli olunmalıdır ancak kardeşler için sorun oluşturmaz. Eğer hastanın periferik kanında RB1 gen mutasyonu tespit edilmezse ve tümör dokusunda mutasyon mevcutsa bu durum mutasyonun sadece retina hücresinde olduğunu yani sporadik bir mutasyonu işaret eder. RB1 gen mutasyonu tespiti hastanın izlemi açısından da önemlidir, kalıtsal değilse diğer göz tutulumu yönünden sık muayenelerle izlemine gerek yoktur (9,21).

## 2.4. Retinoblastomada Patoloji ve Histopatoloji

Retinoblastoma, nöroektodermal kökenli retinoblast ya da primitif retinal prekürsör hücrelerden gelişir. Bu prekürsör hücreler horizontal, amakrin, müller ve fotoreseptör hücreler de dahil olmak üzere çoklu retinal hücre tiplerine farklılaşma kabiliyetine sahiptir (20). Bazı çalışmalar, insan retinoblastomunun bir koni öncül hücresinin özelliklerini sergilediğini göstermektedir (31). Gen ekspresyonu profillemesinden elde edilen son kanıtlar, zayıf diferansiye retinoblastoma için orijin hücresinin retinal prekürsör hücreler olduğunu ve iyi diferansiye retinoblastoma için orijin hücresinin koni öncü hücresi olduğunu göstermektedir (32).

Retinoblastomanın enükle gözlerde çıplak gözle görünümü tipiktir. Göz küresi açıldığında, tümör beyaz-gri renkte, hızlı büyüme ve apoptozise bağlı nekroz nedeni ile kıvamlı ve akışkan bölümler içeren yumuşak, kolayca parçalanıp dağılabilen bir yapıda görülür. Tümör içerisindeki tebeşir gibi beyaz yapılar radyolojik olarak saptanabilen kalsifikasyon alanlarıdır. Klinik gelişim tipleri ile ilişkili olarak tümör, endofitik tipte vitreus boşluğu içerisinde, egzofitik tipte dekole retinanın altında yer alır (33).

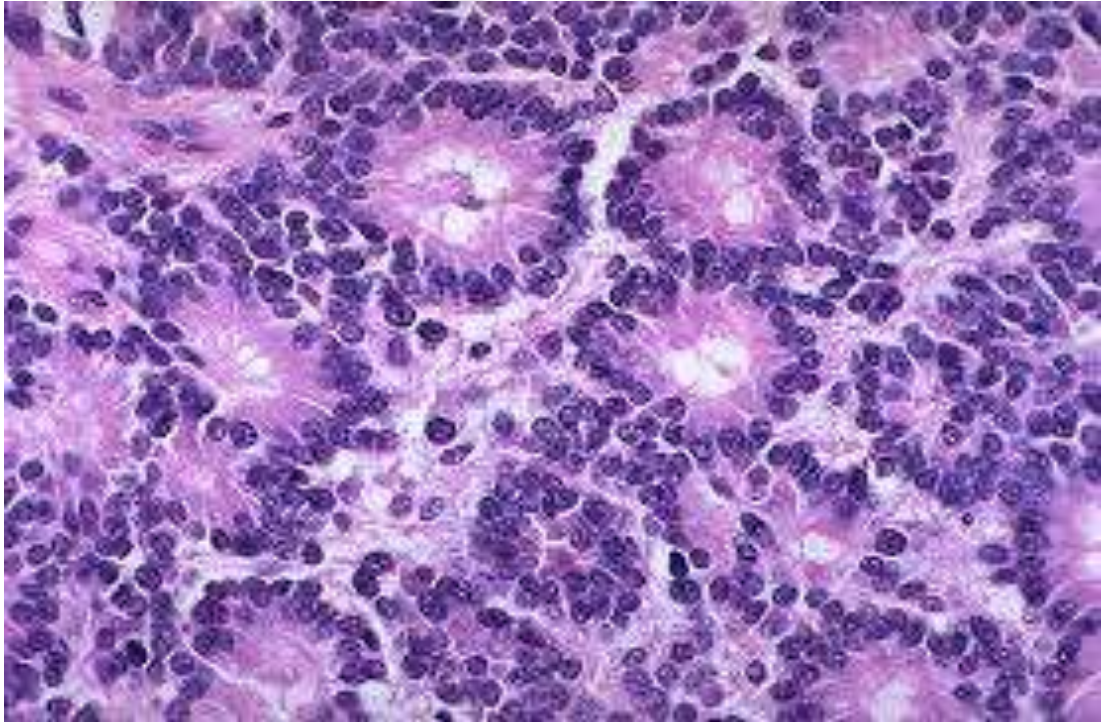
Retinoblastoma, mikroskopik olarak koyu renk boyanmış bazofilik nükleuslar ve az sitoplazmaya sahip küçük yuvarlak hücrelerle karakterizedir. Bu hücrelerin diğer özellikleri yüksek nükleositoplazmik oran, tümör nekrozisi, apoptozis ve belirgin mitotik aktivitedir. Hücrelerin farklılaşma dereceleri her tümör için farklı olabilir. Retinoblastomadaki farklılaşma derecesi, elektron mikroskobu ve doku kültürü ile doğrulanan rozet ve flöretlerin gelişimi ile belirlenir (20).

Flexner- Wintersteiner rozetleri retinoblastomaya has yapılardır. Merkezinde bir boşluk (lümen) bulunan dairesel dizilmiş bir sıra hücreden yapılıdır. Lümen, dış limitans olduğu kabul edilen bir zar ile çevrelenerek etrafındaki hücrelerden ayrılmıştır. İçerisinde mukopolisakkarid bulunur ve rozeti oluşturan hücrelerin nükleusları lümenin uzakta yer alır (33, 34).

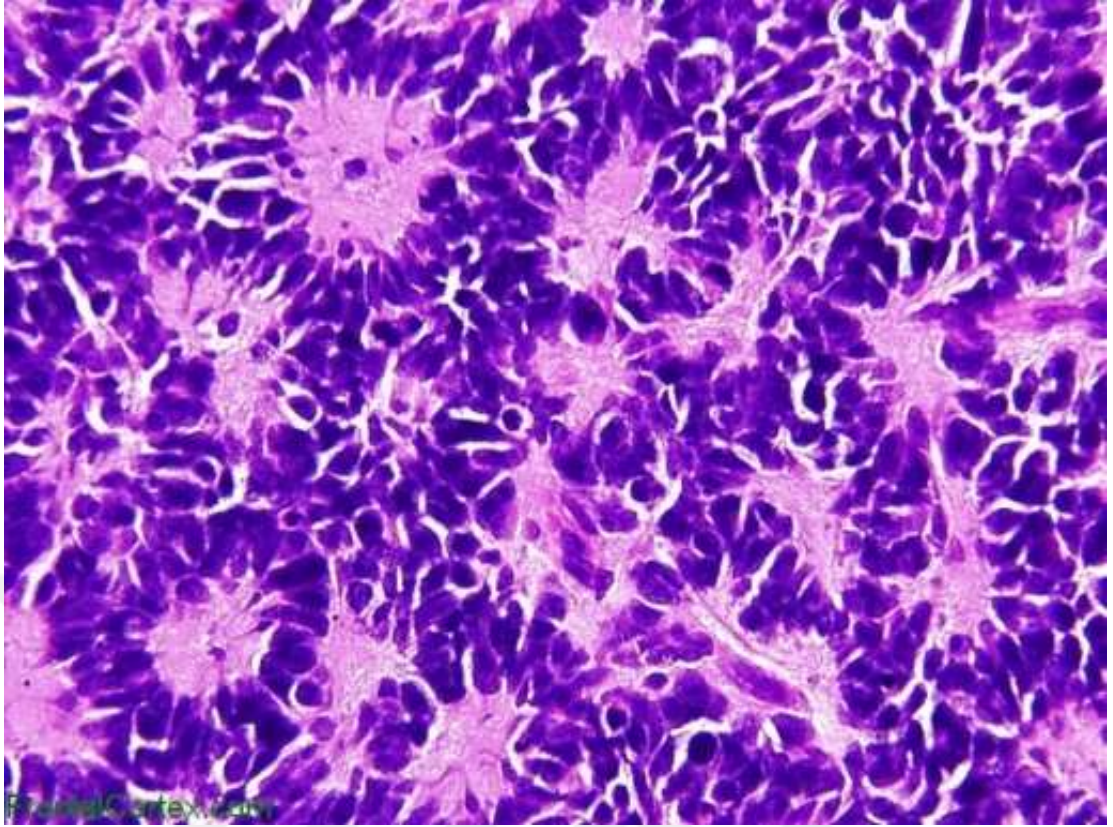
Homer-Wright rozetleri retinoblastomanın deęil, nöroektodermal tümörlerin belirleyicisidir. Daha çok medulloepiteliyom ve nöroblastomda görülür. Rozet merkezinde lümen yerine nörofibriler bir aę bulunur (33, 35).

Tümör hücrelerinin çiçek benzeri kümecikler oluşturmasına flöret (Fleurettes) adı verilir. Bu yapıların retinal epitelin daha ileri bir fotoreseptör diferansiasyonunu gösterebileceğine inanılır ve iyi diferansiye tümörler için karakteristik bulgudur (36).

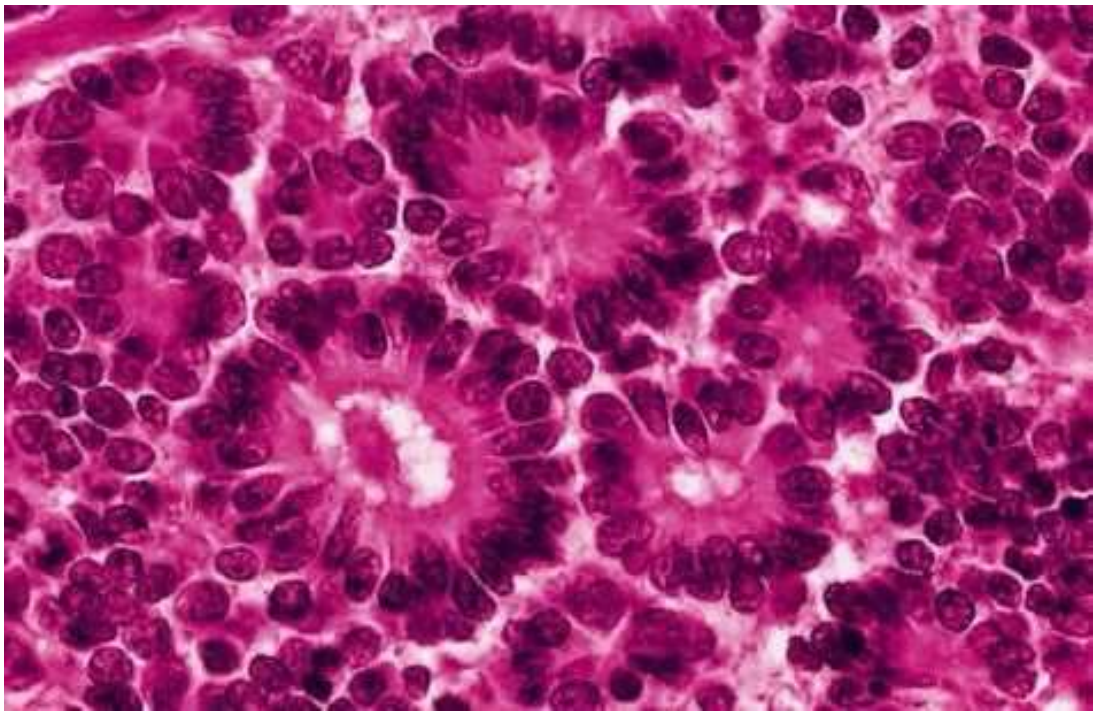
Retinoblastomanın regresyonu sonucu oluşan retinositomada histopatolojik olarak, fotoreseptörlere benzer iyi farklılaşmış hücreler ile çok sayıda flöret yapısı ve kalsifiye alanlar vardır. Mitoz ve nekroz yoktur. Tümörün tam regresyonu genelde fitizis ile birlikte ve bu gözlerin histopatolojisinde atrofik bir göz küresi içerisinde tümörün tümü ile nekrotik olduğu saptanır (33).



**Resim 2.1.** Flexner- Wintersteiner rozetleri



**Resim 2.2.** Homer-Wright rozetleri



**Resim 2.3.** Fleurettes

Tümör, nöronal ve glial diferansiyasyon gösteren, pluripotent nöroektodermal hücrelerden oluştuğu için bununla uyumlu olacak bir immünohistokimyasal profil gösterir. Retinoblastoma çoğalma kapasitesi yüksek bir tümör olduğu için MIB-1 indeksi yüksektir. Olguların yarısından fazlasında bir tümör baskılayıcı gen olan P53 geninde mutasyon mevcuttur ve bunun göstergesi olarak immünohistokimyasal incelemede P53 ile boyanma izlenir. Diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerde genellikle C99 ile immünohistokimyasal ekspresyon izlenirken retinoblastomada bu belirleyici ile boyanma saptanmaz (36, 37).

#### **2.4.1. Retinoblastomada Histopatolojik Prognostik Kriterler**

Metastazı ve sağkalımı öngören en önemli histolojik özellikler; cerrahi sınırdaki tümör varlığı, lamina cribrosa ötesinde optik sinir invazyonu; özellikle skleral invazyon varsa, çapı 3mm veya daha büyük olan masif koroid invazyonudur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ise hücresel anaplazinin ve nükleer morfometrenin derecelendirilmesinin, yüksek riskli histolojik özelliklerin yokluğunda prognostik bir öneme sahip olduğu gösterilmiştir (38).

#### **2.4.2. Retinositoma**

Retinositoma, retinoblastomanın benign varyantıdır. Bu tümörler yüksek fotoreseptör diferansiyasyonu ile benign görünümlü hücrelerden oluşmaktadır (19). Retinositoma spontan regresyon gösteren retinoblastomalar olarak kabul edilir. Bu durum RB'li hastaların yaklaşık olarak %5'inde gözlenir. Spontan regresyon, immünojenik faktörlere bağlı veya hızlı büyüyen tümörlerde yetersiz kanlanma sonucu gelişebilir. Retinositoma; şeffaf tümör yapısı, kalsifikasyon, belirgin retinal pigment epitel değişiklikleri ve korioretinal atrofi ile karakterizedir. RB ile aynı genetik özellikleri taşır ve bu hastalarda hayatın ilerleyen yıllarında yaklaşık %5 malign transformasyon riski mevcuttur (39, 40).

### 2.4.3. Retinoblastoma İçin TNM Sınıflaması

Birçok tümör gibi retinoblastomanın patolojik evrelemesi için de TNM sınıflaması kullanılır (Tablo 2.1). T; tümörün, N; lenf nodunun, M; uzak metastazların göstergesidir. 2018’de yayınlanan en son TNM sınıflamasına H; kalıtsal özellik de eklenmiştir. T1 ve T2 kanserler göz küresine sınırlı olduğundan bu grup tümörlerin evrelemesi daha önemlidir. Çünkü tedavi yanıtı açısından prognostik belirleyicidir (37).

**Tablo 2.1.** TNM Sınıflaması (41)

<b>Primer Tümörün Tanımı (cT)</b>	
cTX	Primer tümör belirlenmiyor
cT0	Primer tümör gösterilemiyor
cT1	İntraoküler tümör (ler) ve $\leq 5$ mm uzaklıkta subretinal sıvı
	cT1a Tümör (ler) $\leq 3$ mm ve optik disk ve foveadan $>1.5$ mm uzaklıkta
	cT1b Tümör (ler) $>3$ mm ve optik disk ve foveadan $<1.5$ mm uzaklıkta
cT2	Retina dekolmanı, vitreus tohumlanması ya da subretinal tohumlanma ile birlikte intraoküler tümör (ler)
	cT2a Subretinal sıvı $>5$ mm uzaklıkta
	cT2b Vitreus tohumlanması ve/veya subretinal tohumlanma
cT3	İlerlemiş intraoküler tümör (ler)
	cT3a Fitizis ya da prefitizis bulbi
	cT3b Pars plana, silier cisim, lens, zonulalar, iris ve ön kamaraya tümör invazyonu
	cT3c Artmış intraoküler basınç ile birlikte neovaskülerizasyon ve/veya buftalmus
	cT3d Hifema ve/veya masif vitreus hemorojisi
	cT3e Aseptik orbital sellülit
cT4	Optik sinir dahil olmak üzere orbitayı içeren ekstraoküler tümör
	cT4a Retrobulber optik sinir tutulumunun veya kalınlaşmasının veya orbital dokuların tutulumunun radyolojik kanıtı
	cT4b Proptozis ve orbital kitle

**Tablo 2.2.** TNM Sınıflaması devamı (41)

<b>Lenf Nodlarının Tanımı (cN)</b>		
cNX		Saptanabilmiş bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
cN1		Preauriküler, submandibuler ve servikal lenf nodu metastazı
<b>Metastazların Tanımı (M)</b>		
cM0		İntrakraniyal veya uzak metastaz belirtileri veya semptomları yok
cM1		Mikroskopik konfirmasyon olmadan uzak metastaz
	cM1a	Klinik veya radyolojik testlerde uzak bölgeleri (kemik iliği, karaciğer) içeren tümör (ler)
	cM1b	Radyolojik görüntülemelerde santral sinir sistemini tutan tümör (trilateral retinoblastoma hariç)
pM1		Mikroskopik konfirmasyon ile uzak metastaz
	pM1a	Herhangi bir uzak bölgedeki tümörün histopatolojik olarak doğrulanması (kemik iliği, karaciğer veya diğer)
	pM1b	Beyin omurilik sıvısında veya santral sinir sistemi parankiminde tümörün histopatolojik olarak doğrulanması
<b>Kalıtımsal Özelliğin Tanımı (H)</b>		
HX		Konstitusyonel RB1 gen mutasyonunun bilinmeyen veya yetersiz kanıtı
H0		Yüksek sensitif yöntemlerle kan testlerinde gösterilmiş normal RB1 alelleri
H1		Trilateral retinoblastoma, aile öyküsü olan retinoblastoma veya konstitusyonel RB1 gen mutasyonunun moleküler tanımı

### **2.5. Retinoblastomada Klinik Belirti ve Bulgular**

Lökokori sıklıkla fark edilen ilk bulgudur. Tanım olarak, lens arka kapsülünün arkasındaki patolojilerden kaynaklanan beyaz renk değişikliğidir. Retinoblastomada tümörün büyümesi veya retrolental kitlenin total olarak retinadan ayrılmasına yol açması sonucu tümör pupilden görünür hale gelir. Gözdeki normal kırmızı refle kaybolur ve göz bebeği beyaz renkte parlar. Flaş kullanılarak çekilen fotoğraflarda normalde gözlerde kırmızı refle görülürken, retinoblastomanın büyüdüğü gözde tümöre bağlı olarak beyaz refle dikkati çeker (7, 42, 43).



**Resim 2.4.** Lökokori

Lökokori, retinoblastoma dışında pek çok hastalığın ilk işareti olarak da ortaya çıkabilir. Bunlar arasında en sık olan katarakt olmakla birlikte, Coats hastalığı, persistan hiperplastik primer vitröz, oküler toksokariyazis, prematüre retinopatisi, retina hamartomları ve vitreus hemorajisinde de lökokori görülebilir (44).

**Tablo 2.3.** Lökokori ile başvuran olgularda klinik tanıları (45-48)

TANI	%
Katarakt	60 (46)
Retinoblastoma	20-60 (44-47)
Coats hastalığı	30 (45,47)
Persistan fetal vaskülatür	30 (45,47)
Vitreus hemorajisi	5 (47)
Oküler toksokariyazis	4 (47)
Hereditör retinal displazi	3 (47)
Retina dekolmanı	3 (47)
Kolobom	%4 (47)
Astroitik hamartom	%2 (47)

RB'nin ikinci sıklıkla görülen klinik bulgusu strabismusdur. Strabismus tümörün foveayı tutması ve fiksasyonun bozulması sonucu gelişir (15). Lökokori ve strabismus dışındaki bulgular, çoğu kez tümörün ileri evrelerinde olduğunu gösterir.

Retinoblastoma lökokori ve strabismus dışında pek çok bulgu ile prezente olabilir. Görme azlığı özellikle iki taraflı tümörlerde ilk dikkat çeken bulgu olabilir. Heterokromi, her iki gözde irisin farklı renklerde olmasıdır. Bu durum iriste tümöre

bağlı neovaskülarizasyon ile ilişkili olarak gelişebilir. Rubeosis iridis, iris yüzeyinin neovaskülarizasyon ile aldığı kırmızı renktir ve ileri evre retinoblastomada görülür. Spontan hifema, rubeosis iridis nedeniyle ön kameradaki hemorajiye bağlı olarak gelişir. Travma öyküsü olmadan gelişen hifemalarda retinoblastoma akla gelmelidir. Glokom, neovaskülarizasyona bağlı olarak veya büyük intravitreal tümörlerin basısı nedeniyle iris ve lensin öne doğru itilmesi ön kamerada mekanik obstrüksiyona yol açması sonucunda gelişebilir. Fitizis bulbi, bulbus okulinin atrofiye uğramasıdır. Tüm bu atipik bulgular tanıda büyük problemlere neden olabilir ve genellikle retinoblastomanın ileri evre bulguları olarak ortaya çıkar (7, 15, 42, 43).

**Tablo 2.4.** Retinoblastomanın en sık klinik bulguları (15)

Klinik Bulgu	%
Lökokori	56
Strabismus	20
Kırmızı ağrılı göz	7
Görme kaybı	5
Asemptomatik	3
Orbital sellülit	3
Unilateral midriazis	2
Heterokromia iridis	1
Hifema	1
Nistagmus	0.5
Diğer	1.5

## 2.6. Retinoblastomanın Klinik Tipleri

Retinoblastomanın klinik presentasyonu; tümör büyüme paterni, büyüme süresi, damarlanma derecesi, kalsifikasyon varlığı, vitreus tohumlaması, retina dekolmanı veya kanamaya bağlıdır. Göz içi retinoblastomanın klinik olarak 4 tipi mevcuttur. Bunlar endofitik tip, ekzofitik tip, mikst tip, diffüz infiltratif tiptir. Endofitik tipte, tümör vitreusa doğru büyür ve vitreus tohumlanması yapar. Ekzofitik tipte, tümör retina altına büyür ve retina dekolmanını taklit eder. Mikst tip endofitik ve ekzofitik tiplerin bir arada görülmesidir. Diffüz infiltratif tipte ise göz içinde

belirgin bir kitle yoktur. Retina ve vitreus infiltrasyonu ile kendini gösterir. Bu tip tümörler endoftalmiyi taklit eder, psödohipopiyon oluşturabilir. Diffüz infiltratif tip RB diğer tiplere göre daha ileri yaşta (5-7 yaş) ortaya çıkar. Aile öyküsü negatiftir. Sıklıkla optik sinir invazyonu mevcuttur ve enükleasyon ile tedavi edilir (7, 26, 42).

## 2.7. Retinoblastomada Tanı

Retinoblastomada erken tanı gözün ve görmenin korunması açısından çok önemlidir. Retinoblastoma başlangıçta hiçbir belirti vermez. Nadiren rutin göz muayenesi sırasında tanı konabilir. Semptom ve bulgular, aile öyküsü, tanı sırasında çocuğun yaşı, birlikte olan diğer göz hastalıkları, tümörün evresi ve ülkenin gelişmişlik düzeyi ile ilişkilidir (49-51).

Retinoblastoma tanısı bu konuda deneyimli bir göz hekimi tarafından yapılan klinik muayene ve görüntüleme teknikleri ile konulur. Sistemik tutulum ve başka sistemik hastalıkların ayırıcı tanısı için pediatrik onkoloji konsültasyonu gereklidir (34). Tanı sonrası için evreleme için kemik iliği örnekleme, lomber ponksiyon ve manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir.

Klinik muayene; çıplak gözle, biyomikroskop ve oftalmoskop ile yapılır.

Çıplak göz ile muayenede lökokori, şaşılık, konjonktiva hiperemisi, kornea ödemi, iriste renk değişikliği (heterokromi), pupillalarda büyüklük farkı (anizokori), buftalmi, mikroftalmi, kapak ödemi ve egzoftalmi farkedilebilir. Buftalmi ve kornea ödemi yeni damar oluşumlarına bağlı yüksek göz içi basıncı sonucu gelişebilir.

Biyomikroskopi ile ön segment değerlendirilir. Muayene sırasında pupilla geniş olmalıdır. Lens gerisinde ön vitreusta tümör parçacıkları, tümör kitlesi, retina dekolmanı, retina altı sıvıda tümör parçacıkları, tümör kitlesi içinde ve dekole retina üzerinde beyaz tebeşir rengi kalsifiye odaklar tanıyı kolaylaştıran bulgulardır.

Oftalmoskopi ile arka segment değerlendirilir. 6 aydan küçük bebeklerde geniş pupilladan topikal anestezi ile uygulanabilir. 6 aydan büyük çocuklarda tümörler arka kutuptan ziyade periferde yerleşim göstereceklerinden muayeneleri genel anestezi

altında yapılmalıdır. Oftalmoskopi, binoküler indirekt oftalmoskop ile 360 derece skleral çökertme uygulanarak yapılır. Tümör tek ya da iki gözde, fokal ya da multifokal olarak bulunabilir. Tümörlerin sayısı, retinadaki yerleşim yeri, çapı, kalınlığı, retina dekolmanı, subretinal sıvı ve tümör tohumlarının (seeding) varlığı, tümörlerin papilla ve makula ile olan ilişkileri saptanarak şema çizilir ve/veya görüntü kaydı alınır (34).

## **2.8. Retinoblastomada Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri**

Ultrasonografi (USG) tümörün boyutlarını, yapısını, damarlardaki pulsasyonları gösterir. 2mm'den büyük tümörlerde %80-100 oranında tanı değeri vardır. Retinoblastoma USG'de solid ve kistik yansımalarla heterojen bir yapı gösterir. Çok yaygın koroid, optik sinir ve orbita invazyonları da USG ile saptanabilir (34).

Bilgisayarlı tomografi (BT) kalsifikasyon saptanmasında USG'den daha duyarlıdır. Yüksek rezolüsyonlu BT ile bütün retinoblastomalarda kalsifikasyon gösterilebilir. Radyolojik kesitlerde tümör bir kitle olarak görülür ve kontrast tutar. Diffüz infiltratif retinoblastomada kitle görüntüsü ve kalsifikasyon yoktur. 5 mm'den az kalınlıklı tümörlerde kalsifikasyon bulunmayabilir. Orbitaya yayılım, pineal ve parasellar bölge tümörleri, nüks ve metastazlar da BT ile saptanabilir (34,54). Fakat özellikle risk taşıyan çocuklarda radyasyona bağlı sekonder tümörlerin gelişimini engellemek açısından zorunlu olmadıkça BT'den kaçınmak gerekir (52).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak dokuyu BT'den daha iyi gösterir. 2 mm'den büyük tümörlerin, dekolman, Coats hastalığı ve diğer benzer lezyonların ayırt edilmesinde, optik sinir ve orbita invazyonu, trilateral retinoblastoma ve parasellar tümörleri saptamada ve orbita nükslerini takipte önemlidir (53-55).

## 2.9. Retinoblastomada Ayırıcı Tanı

Birçok benign lezyon retinoblastomaya benzediğinden pseudoretinoblastoma adını almaktadır. Retinoblastoma ile karışan başlıca hastalıklar persistan hiperplastik vitreus, Coats hastalığı, toksokara enfeksiyonu ve prematüre retinopatisidir. Dikkatli bir öykü ile ayırıcı tanıda yer alan bu hastalıklara ilişkin ipucu edinilebilir. Örneğin evde kedi köpek varlığı oküler toksokariyazis; prematüre doğum ve oksijen verilmesi öyküsü ise prematür retinopatisi açısından hastanın değerlendirilmesi gerektiğini işaret eder (48, 56).

Retinoblastomanın ayırıcı tanısında bulunan diğer hastalıklar tümörlerden; medulloepitelyoma, gliomöroma, koroidal hemanjiom, kombine retinal hamartom, fakomatöz hastalıklardan; astrositik hamartoma, retinal kapiller hemanjiom, konjenital malformasyonlardan; posterior koloboma, retina dekolmanı, retinal displazi, inkontinentia pigmenti, vasküler hastalıklardan; familyal eksudatif vitreoretinopati, inflamatuvar hastalıklardan; oküler toksokariyazis, psödoüveitis, endoftalmitis, travmaya bağlı; globun kontüzyonu ve intraoküler yabancı cisim sayılabilir (44).

## 2.10. Retinoblastomada Erken Tanının Önemi

Retinoblastoma erken evrede tanı konularak uygun tedavi edilirse hem çocuğun yaşatılması hem de görme fonksiyonunun korunması mümkündür.

Sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde RB'li çocuklar genellikle tümör göz içine sınırlı erken evrelerde (intraoküler retinoblastoma) tanı alırken gelişmekte olan ülkelerde tanı genellikle ileri göz içi evre, ekstraoküler hastalık ya da metastatik hastalık varlığında konabilmektedir (7, 10, 57).

Ekstraoküler bir RB hastası ile karşılaşıyorsak, hastanın tanı ve tedavi gecikmesi var demektir. Bu gecikmeler bazen ailelerin bulguların önemini bilmemesinden ve tıbbi destek almak için geç başvurmalarından kaynaklanmaktadır. Ancak bazen hastaların başvurdukları ilk sağlık kuruluşları da bu bulguların retinoblastomaya ait olabileceğini düşünmediklerinden tanı gecikmelerine neden

olabilmektedirler. Bu nedenle, özellikle geç tanı problemi ile karşı karşıya olan gelişmekte olan ülkelerde, tıp fakülteleri öğrencilerine mezuniyet öncesi eğitimleri sırasında bu bulgular ve kırmızı refle testinin nasıl yapıldığı öğretilmelidir. Mezuniyet sonrası eğitim programları içinde de tüm çocukluk çağı kanserlerinin erken bulguları yanında, lökokeri ve şaşılığın ileri bir merkezde genel anestezi altında göz dibi muayenesi gerektirdiği vurgulanmalıdır (7, 57).

Ülkemizde çocukluk çağında sık görülen sağlık sorunlarının erken tanınması ve gerekli tedavilerinin sağlanabilmesi amacıyla yapılan tarama programlarına (fenilketonüri, konjenital hipotiroidi, biotinidaz eksikliği, kistik fibrozis, işitme taraması ve gelişimsel kalça displazisi) görme taraması da eklenmiştir (58).

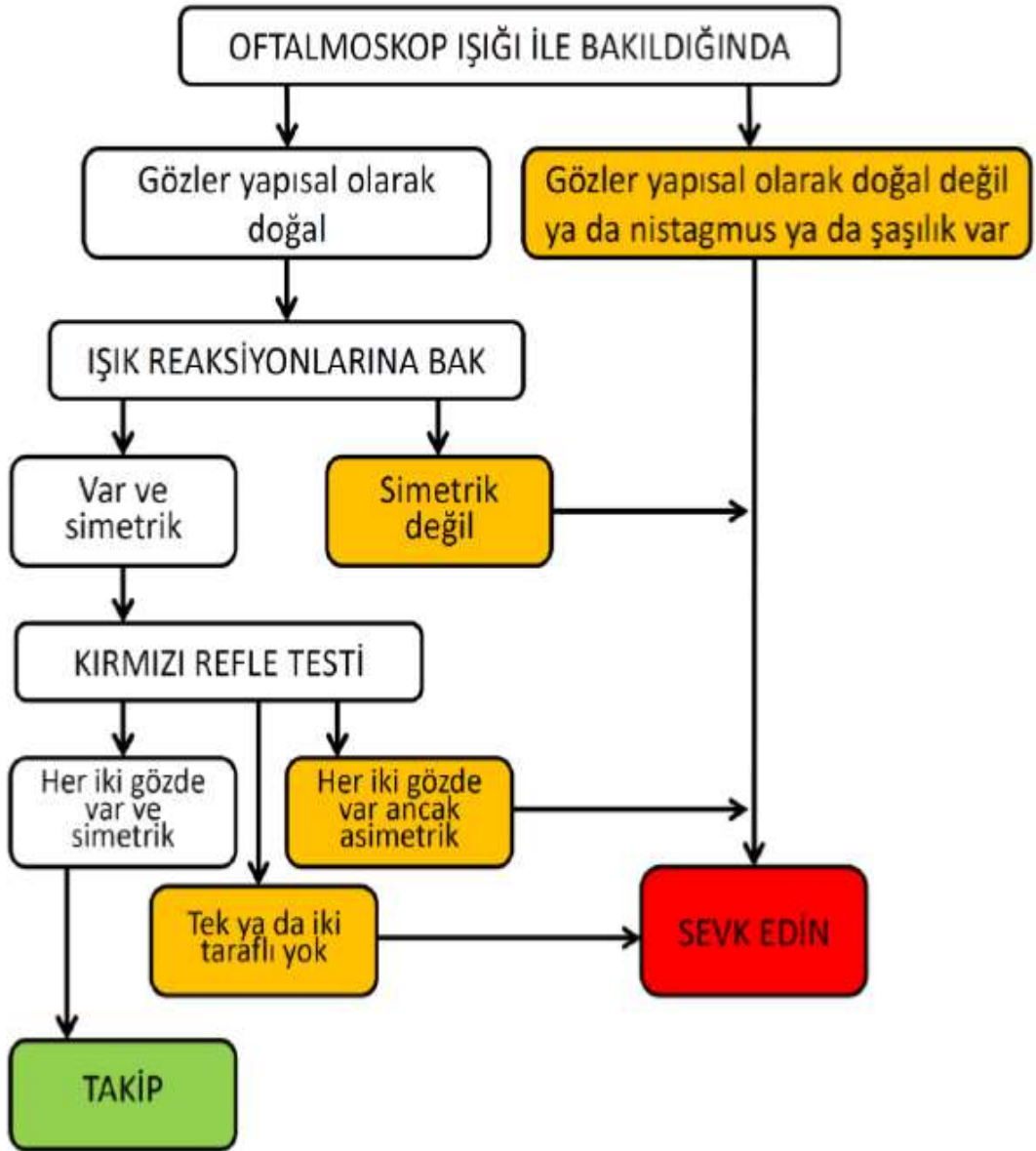
Ulusal görme taramasının amacı görmenin normal gelişimini etkileyecek risk etmenlerini saptamak ve yetersiz görmesi olan olguları erken dönemde tanımaktır (59).

Ulusal görme taraması rehberine göre, tarama 0-3 aylık bebeklere, 36-48 aylık çocuklara ve ilköğretim 1.sınıf çocuklara aile hekimlerince yapılmalıdır.

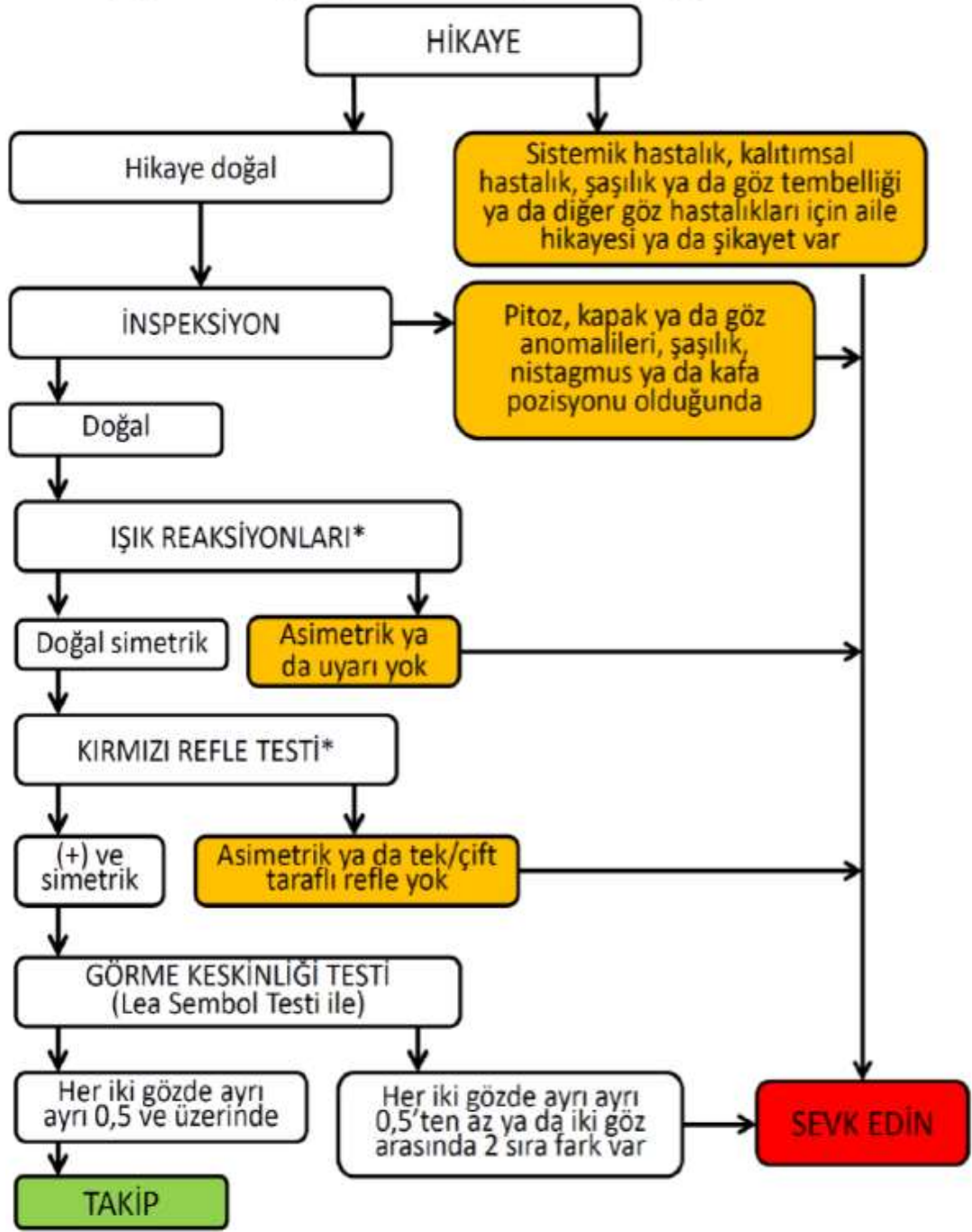
32 hafta ve altındaki tüm prematürel, 1500 gram ve altında doğan tüm bebekler 4.haftada prematüre retinopatisi (ROP) açısından değerlendirilmek üzere sevk edilmelidir.

Retinoblastoma, konjenital glokom ve konjenital katarakt şüphesi veya aile hikayesi olan bebekler acilen göz hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir.

Prematürite, serebral palsy, Down Sendromu, ailede gözde kayma, göz tembelliği veya 5'in üzerinde gözlük numarası kullanma öyküsü, metabolik hastalıklar, sensörinöral işitme kaybı, ailede bebeklik veya erken çocukluk döneminde glokom veya katarakt bulunma öyküsü, bebekte veya çocukta kraniyofasiyal anomali bulunması, ailenin bebek ya da çocukta göz patolojisi olduğunu düşünmesi hastayı yüksek risk grubuna sokar. Bu durumda hasta aile hekimince göz hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir.

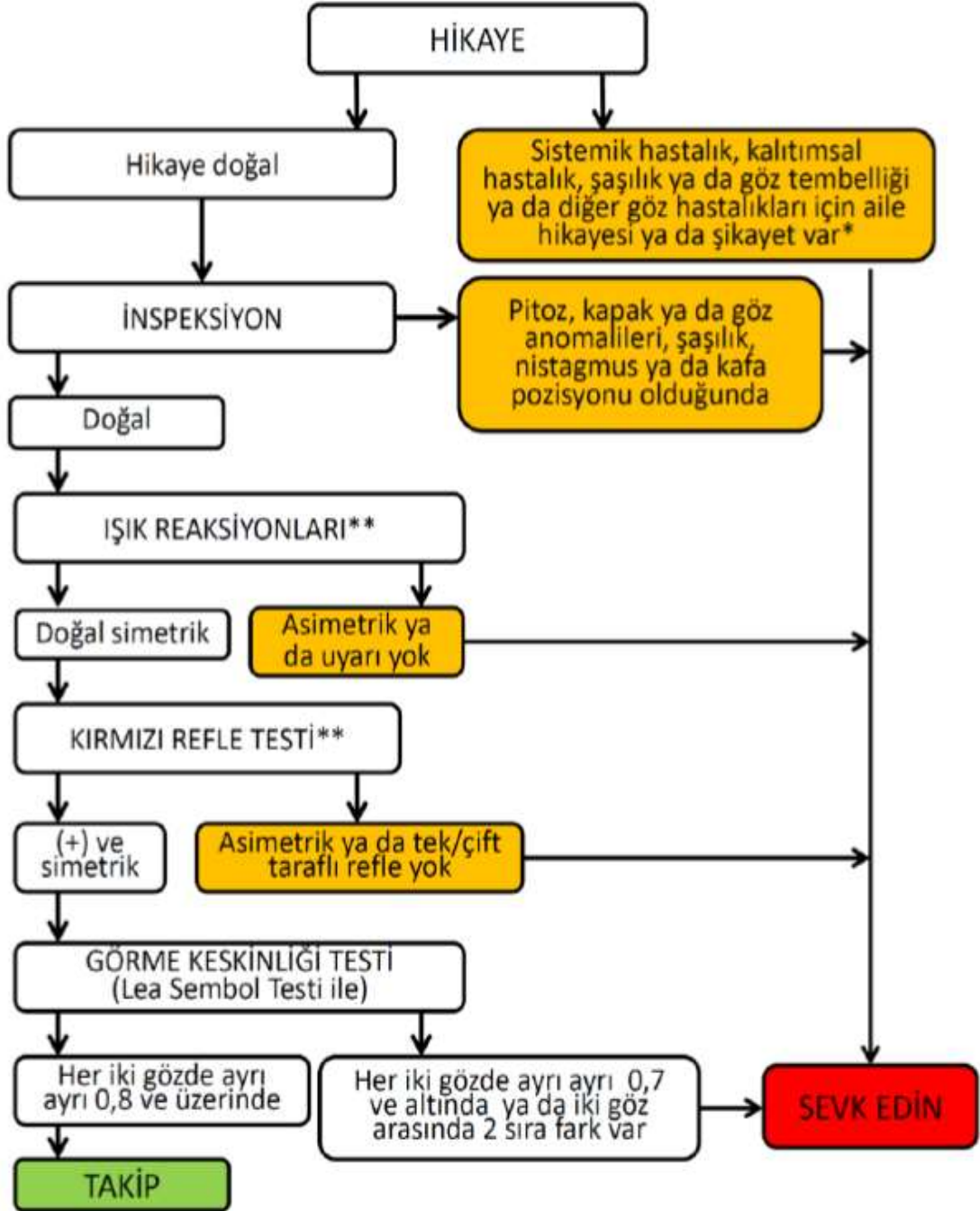


Şekil 2.1. 0-3 ay bebekler için göz muayenesi akış şeması



Şekil 2.2. 36-48 ay çocuklar için göz muayenesi akış şeması

\*Oftalmoskop ışığı kullanılmalıdır.



**Şekil 2.3.** İlköğretim 1. sınıf çocuklar için göz muayenesi akış şeması

\*Öğrenme güçlüğü, disleksi, otizm gibi gelişimsel sorunlar ve herhangi bir göz problemi nedeniyle takipteyse (Gözlük kullanımı ve diğerleri)

\*\* Oftalmoskop ışığı kullanılmalıdır.

## 2.11. Kırmızı Refle Testi

Retinoblastomanın erken tanısında önemli bir yere sahiptir. İlk olarak Brückner tarafından 1962 yılında çocuklarda uygulanmıştır. Bu test transluminasyon testi olarak da adlandırılmaktadır.

Kırmızı refle testinin ilk 6 ay içinde tüm çocuklara uygulanması önerilmektedir. En erken doğumdan iki hafta sonra uygulanabilir. Test sonucu anormal ise çocuk hemen bir göz doktoruna yönlendirilmelidir. Test sonucu normal olan çocuklara 1 yaşında ve 2 yaşında test tekrar uygulanmalıdır.

Kırmızı refle testi, pupillerin genişlemesine izin vermek amacıyla loş bir odada yapılır. Gerekirse antikolinerjik ve sempatomimetik damlalar ile pupil dilate edilebilir. Bunun için 9 aydan küçük çocuklarda %0,25 siklopentolat (antikolinerjik) ve %2,5 fenilefrin (sempatomimetik), 9 aydan büyük çocuklarda %1 tropikamid (antikolinerjik) ve %2,5 fenilefrin muayeneden 15 dakika önce her iki göze damlatılmalıdır. Kullanılan sempatomimetik ve antikolinerjik ajanlarla kan basıncı ve kalp hızında artma, kardiyak aritmiler, ürtiker, kontakt dermatit gibi komplikasyonlar gelişebilir. Ancak yukarıda belirtilen konsantrasyonlarda kullanıldığında herhangi ciddi bir yan etki ile karşılaşılmamaktadır (60, 61).

Kırmızı refle testi sırasında ışık kaynağı olarak direk oftalmoskop kullanılır. Hekim hastadan yaklaşık 80 cm uzaklıkta durmalıdır. Direk oftalmoskoptan çıkan ışık gözde kornea, ön kamera, lens, vitreustan geçerek retinaya ulaşmakta ve buradan yansıdıktan sonra gene aynı yolu izleyerek direk oftalmoskopta incelemeyi yapan kişinin gözünde bir görüntü olarak oluşmaktadır. Karşılaştırma yapmak için oftalmoskoptan çıkan ışık her iki gözü içine almalıdır (60, 61).

Kırmızı refle testinde Őu sonuçlar alınabilir;

1. Normal refle (Resim 2.5)



**Resim 2.5.** Normal refle

2. Refle olmaması; kornea, lens, vitreus gibi gözün optik ortamlarda saydamlığının kaybolduğu durumlarda ortaya çıkmaktadır (Resim 2.6).



**Resim 2.6.** Refle olmaması

3. İki göz arasında refle farkı; Şaşılık, iki göz arasında refraksiyon farkı, kornea abrazyonu gibi oküler yüzey sorunları, iris kolobomu, aniridi, iris gelişim bozukluklarında görülür (Resim 2.7).



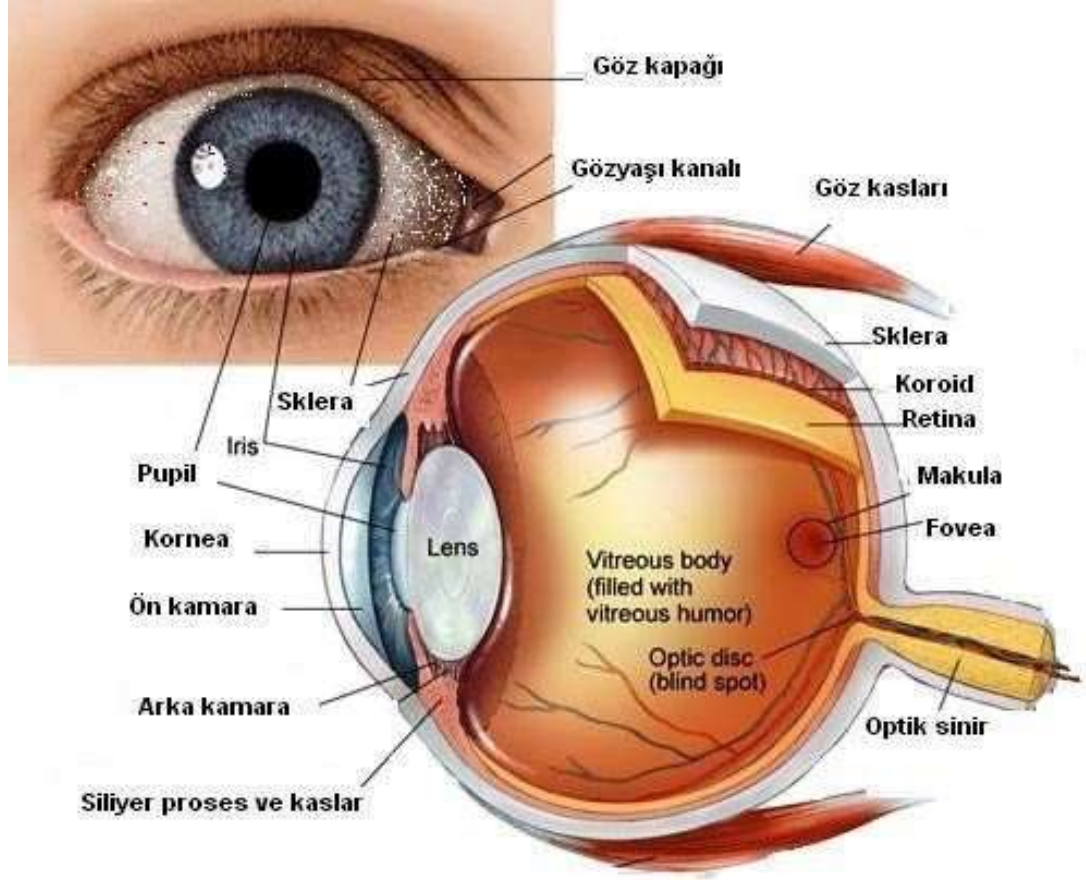
**Resim 2.7.** İki göz arasında refle farkı

4. Beyaz refle; retinoblastoma, toksokoriyazis, retina ve koroid kolobomu, prematüre retinopatisi gibi durumlarda görölmektedir (Resim 2.8).



**Resim 2.8.** Beyaz refle

Kırmızı refle testi retinoblastoma ve RB ile karışabilen pek çok hastalığın erken tanı ve tedavisi için büyük öneme sahiptir (59, 60).



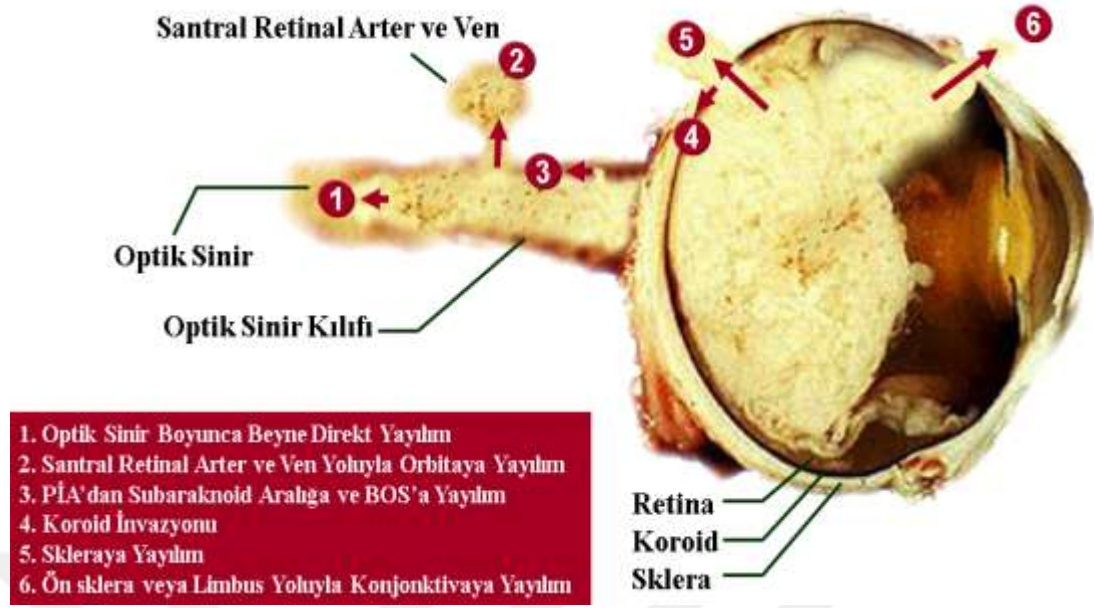
Şekil 2.4. Göz anatomisi

## 2.12. Retinoblastomada Göz Dışı Yayılım

Retinoblastoma, tanıda yaşanan gecikmeler nedeniyle, bulbus içine sınırlıyken tedavi edilmediğinde, orbita içine doğru genişleyerek ve optik sinire invazyon göstererek yayılabildiği gibi, ulaştığı damarlar ve lenfatikler ile hematogen ve lenfatik yolla da yayılabilir. Retinoblastoma optik sinir ve sklera yoluyla orbita yayılımı gösterebilir. Orbita yayılımına diğer yayılımlardan daha sık rastlanır. Orbita yayılımı santral sinir sistemi ve uzak metastazlar için risk faktörüdür. Optik siniri tutup, buradan aksonlar yoluyla beyine direkt olarak yayılabilir veya subaraknoid mesafeye geçerek beyin omurilik sıvısı (BOS) aracılığıyla beyine yayılım gösterebilir. Hematojen yolla yayılımlarını kemik, kemik iliği, beyin ve diğer organlara yapabilir. Orbitanın lenfatik

drenajı minimal olduğu için, RB'nin lenfatik yayılımı daha nadirdir. Ancak tümör göz dışına çıkarak lenfatik drenaja ulaştıktan sonra bu yol ile metastaz yapabilmektedir. Lenfatik yol ile metastaz olduğunda ilk tutulan bölge preauriküler ve submandibuler lenf nodlarıdır. Yanlış biyopsi ve tedavi girişimleri sonucunda da retinoblastoma göz dışına yayılabilir. Retinoblastoma şüphesi olan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisi, ön kamara lavajı, eviserasyon, katarakt cerrahisi ve vitreoretinal cerrahi gibi çeşitli cerrahi işlemlerden kaçınılması gereklidir (19, 62, 63).

Göz dışı ileri evre hastalıkta, RB tanısı doğrulandıktan kitlenin oftalmik sinir tutulumu, kafa içi uzantısı ve olası sistemik metastazlarını saptamak üzere görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar tetkikleri ile taramalar yapılmalıdır. Orbital ve kafa içi yayılımı göstermek için beyin ve orbita tomografisi veya MRG planlanmalıdır. MRG ile ayrıca leptomeningeal tutulumlar da gösterilebilir. Ancak bu tür tutulumların gösterilmesinde BOS'un sitolojik incelemesi daha değerlidir. Kafa içinde yer kaplayan lezyonu olmayan hastalarda mutlaka lomber ponksiyon ile BOS alınmalı ve sitolojik olarak incelenmelidir. Bilateral ileri evre RB hastalarının trilateral RB açısından da MRG ile değerlendirilmeleri gerekir. Yaygın metastatik hastalık düşünülen hastalarda, karın içi yayımları gösterebilmek için abdominal USG veya BT istenmelidir. Tc99 ile tüm vücut kemik taraması yapılarak olası kemik metastazları araştırılmalıdır. Tam kan sayımı ve kan biyokimya incelemeleri hematolojik yayılımını ve organ tutulumlarının değerlendirilmesinde yararlı olabilir. Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ile kemik iliği tutulumları gösterilebilir (19).



Şekil 2.5. Retinoblastomanın göz dışına yayılım yolları

### 2.13. Trilateral Retinoblastoma

RB1'de germline mutasyonu olan hastalarda, intrakraniyal orta hat primitif nöroektodermal tümör geliştirme riski yaklaşık %5'tir. Tipik olarak unilateral veya bilateral retinoblastomu olan bir çocukta böyle bir tümör, trilateral retinoblastoma olarak adlandırılır. Bu tümör tipi ilk olarak 1971'de tarif edilmiştir ve 1977'de serebral metastazlardan ayırımı yapılmıştır. Nadir istisnalar dışında, trilateral retinoblastoma, epifiz bezinde veya suprasellar/parasellar bölgede bulunur ve histopatolojik olarak retinoblastomaya benzer (64).

### 2.14. Retinoblastomada Göz İçi Sınıflandırma

Dünyada gözü korumaya yönelik tedavilerin sonuçlarını değerlendirmek ve başlangıç haliyle karşılaştırmak için birden fazla sınıflandırma geliştirilmiştir. Göz içi hastalığı tanımlamak için bu sınıflandırmalardan 1960'lardan 2004'e kadar en yaygın kullanılanı Reese-Ellsworth (R-E) sınıflandırmasıdır. Bu sınıflama sistemi, eksternal radyoterapi sonrası globun kurtarılma oranlarını öngörmek için tasarlanmıştır.

Retinoblastomayı içeren gözleri; lezyonların büyüklüğü, yeri ve sayısı ile vitröz tohumlanmanın varlığına göre 5 gruba ayırır (Tablo 2.5) (65). Bununla birlikte, göz içi retinoblastomanın konservatif yönetimindeki daha yeni gelişmeler ile R-E gruplama sisteminin göz kurtarmada daha az başarılı ve tedaviye rehberlik etmede daha az yardımcı olduğu görülmüştür. Mevcut tedaviler için daha basit, bir sınıflandırma sağlamak amacıyla yeni bir evreleme sistemi (Uluslararası Göz İçi Retinoblastoma Sınıflandırması-ICRB) geliştirilmiştir (Tablo 2.6). Bu yeni sistem, tümörün büyüklüğü ve yerinden ziyade vitreus boşluğu ve subretinal boşluğa tohumlanma derecesine dayanmaktadır ve tedavi başarısının daha iyi bir göstergesi gibi görünmektedir (66, 67).

**Tablo 2.5.** Reese-Ellsworth Sınıflandırması (65)

<b>Grup 1: Çok olumlu</b> 1a: Ekvator veya gerisinde 4 disk çapından küçük tümör 1b: Ekvator veya gerisinde birden fazla 4 disk çapından küçük tümör
<b>Grup 2: Olumlu</b> 2a: Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında tümör 2b: Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında birden fazla tümör
<b>Grup 3: Şüpheli</b> 3a: Ekvatorun önünde herhangi bir büyüklükte bir tümör 3b: Ekvatorun gerisinde 10 disk çapından büyük tümör
<b>Grup 4: Olumsuz</b> 4a: Bazıları 10 disk çapından büyük çok sayıda tümör 4b: Ora serrataya uzanan herhangi bir tümör
<b>Grup 5: Çok olumsuz</b> 5a: Retinanın yarısından fazlasını tutan tümörler 5b: Vitreus tohumlanması

**Tablo 2.6.** Uluslararası Retinoblastoma Sınıflandırması (International Classification of Retinoblastoma-ICRB) (67)

<b>Grup A</b>	Foveola ve optik diskten uzak tümörler <ul style="list-style-type: none"><li>• En büyük çapında tümörler <math>\leq 3</math>mm ve retinaya sınırlı</li><li>• Foveoladan en az 3 mm ve optik diskten 1,5 mm uzaklıkta</li></ul>
<b>Grup B</b>	Tüm tümörler retina ile sınırlı <ul style="list-style-type: none"><li>• Retina ile sınırlı ve Grup A'ya dahil olmayan tümörler</li><li>• Minimal subretinal sıvı (tümör sınırından <math>\leq 3</math> mm mesafede)</li></ul>
<b>Grup C</b>	Lokal subretinal sıvı veya vitreus tohumları <ul style="list-style-type: none"><li>• Lokalize subretinal sıvı (Tümör sınırından <math>&gt;3</math>mm ve <math>\leq 6</math>mm uzaklıkta)</li><li>• Vitreus tohumlanması ya da subretinal tohumlanma (Tümör sınırından <math>\leq 3</math>mm uzaklıkta)</li></ul>
<b>Grup D</b>	Diffüz subretinal sıvı veya vitreus tohumları <ul style="list-style-type: none"><li>• Subretinal sıvı tek başına (Tümör sınırından <math>\geq 6</math>mm uzaklıkta)</li><li>• Vitreus tohumlanması ya da subretinal tohumlanma (Tümör sınırından <math>&gt;3</math>mm uzaklıkta)</li></ul>
<b>Grup E</b>	Bu zayıf prognoz özelliklerinden herhangi birinin varlığı <ul style="list-style-type: none"><li>• Globun 2/3'ünden fazlasının tümörle dolu olması</li><li>• Ön kamara tutulumu</li><li>• Siliyer cisim tutulumu</li><li>• İris neovaskülerizasyonu</li><li>• Neovasküler glokom</li><li>• Vitreus hemorajisi</li><li>• Aseptik orbital selülitli tümör nekrozu</li><li>• Fitizis bulbi</li></ul>

### 2.15. Retinoblastomada Sistemik Hastalık Evrelemesi

Enükleasyon geçiren hastalar için, koroid ve skleral tutulumu, optik sinir invazyonu ve metastatik hastalığın varlığı gibi prognozu ve tedavi yönteminin seçimini etkileyen patolojik evreleme kullanılır (67).

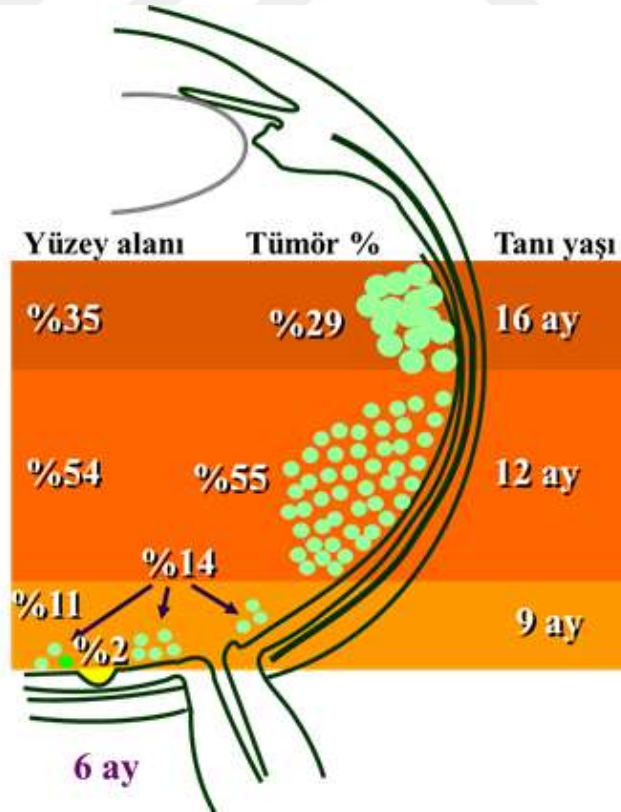
Grabowski-Adamson (69), St Jude Çocuk Araştırma Hastanesi (70), Amerikan Kanser Ortak Komisyonu (AJCC) (71) ve Uluslararası Retinoblastoma Evreleme Sistemi (IRSS) (72) dahil olmak üzere pek çok farklı evreleme sistemi kullanılmıştır.

Uluslararası retinoblastoma evreleme sistemi (IRSS) ise oftalmologlar ve pediatrik onkologlar konsorsiyumu tarafından geliştirilen, eski sistemlerin en önemli

unsurlarını içeren ve hastaları ekstraoküler nüks riskine göre gruplamak için güvenilir gibi görünen yeni bir evreleme sistemidir (68).

**Tablo 2.7.** Uluslararası Retinoblastoma Sistemik Evrelendirme Sistemi (72)

Evre 0	İntraoküler hastalık (Göz içi evrelendirme sistemi kullanılır)
Evre 1	Göz enükleasyonu yapılmış, histolojik olarak tam temizlenmiş
Evre 2	Göz enükleasyonu yapılmış, mikroskopik rezidüel tümör var
Evre 3	Lokal yayılım
a)	Ekstraorbital kitle
b)	Preaurikuler veya servikal lenf nodu tutulumu
Evre 4	Metastatik hastalık
a)	Hematojen metastaz
	1) Tek lezyon
	2) Multiple lezyon
b)	SSS tutulumu
	1) Prekiazmatik lezyon
	2) Santral sinir sistemi kitlesi
	3) Leptomeningeal hastalık



**Şekil 2.6.** İntraoküler RB odağı, tutulan yüzey alanı ve tanı yaşı arasındaki ilişki

## 2.16. Retinoblastomanın Tarihçesi

Retinoblastoma ilk olarak Petrus Pawius tarafından 1597'de tanımlandı. 1805'te William Hey, hastalığı Fungus hematodes olarak tanımladı. Bu terim retinoblastoma için uzun yıllar boyunca kullanılmaya devam etti. 1809 yılında James Wardrop, retinoblastomayı ayrı bir antite olarak tanımladı. 1854'te, ünlü Alman patolog Virchow, tümörü glial hücrelerden kaynaklandığı düşünülerek retina gliomu olarak adlandırdı. 1869'da Hirshberg bu gliomaları günümüzde ekzofitik ve endofitik büyüme paternleri olarak bilinen tiplerine ayırdı. 1891'de Flexner, tümördeki hücrel rozetlerin histolojik bulgusunu tanımladı; 1897'de Wintersteiner; Flexner-Wintersteiner rozeti olarak alt sınıflandırmaya izin veren bu yapının bir bileşeni olan lümenini tanımladı. Robin ve Langenbeck 1800'lerin başında tümörün mikroskopik olarak retinada ortaya çıktığını belirtti. Tümörün farklılaşmamış embriyonik retina histolojik benzerliği, Verhoeff'in tümörü retinoblastoma olarak adlandırmasına neden oldu. Daha sonra, tümörün retinoblastlardan kaynaklandığı konusunda uzlaşıldı ve Amerikan Oftalmoloji Derneği tarafından resmen 1926 yılında retinoblastoma terimi kabul edildi (73-76).

İlk olarak 16. yüzyılda önerilen enükleasyon tekniklerinin gelişmesine rağmen, retinoblastomalı bir çocuğun hayatta kalma şansı çok azdı. 1895 yılında Wilhelm Conrad Rontgen, tarafından X-ışınlarının bulunması ile radyoloji doğdu. Radyoloji bölümleri ilk olarak 1897'de hastanelere kuruldu. İlk kez 1896'da Henri Becquerel tarafından, daha sonra Marie Curie tarafından doğal radyoaktivite olarak adlandırılan bir fenomen olduğunu bildirildi. Marie Curie sonrasında Pierre Curie ile işbirliği içinde radyum ve polonyum özelliklerini keşfederek iki kez Nobel ödülünün sahibi oldu. Radyoterapi ilk önce Amerika Birleşik Devletleri'nde Henry Louis Hilgartner tarafından retina gliomunu (retinoblastomanın eski adı) tedavi etmek için kullanıldı. Radyoterapinin dozları ve fraksiyonlanması, Reese tarafından 1936 yılında seans başına 400 rad ile bölünen alan başına 8000 rad (yani toplam 16.000 rad doz) ile formalize edildi. 1949'da yayınlanan Reese protokolü tarafından tedavi edilen 53 vakalı bir seride hayatta kalma oranı belirgin bir şekilde %74'e yükseldiği görüldü. Oküler ve kozmetik komplikasyonlara ek olarak, ışınlanmış bölgedeki birkaç sarkom vakası ilk olarak 1953'te tanımlandı (77).

Sanayileşmiş ülkelerde %98'lere ulaşan yüksek 5 yıllık sağkalım oranları ve retinoblastoma kür oranlarındaki büyük artış birkaç faktörden kaynaklanmaktadır. Bu faktörlerden ilki kemoterapinin keşfidir. İkinci Dünya Savaşı sırasında, Nitrojen Mustarda maruz kalan kişilerin kan sayımında düşük beyaz lökosit sayıları görüldü; bu da doktorların bu ajanları kanser hücrelerinin hücre bölünmesini durdurmak için kullanılıp kullanılmayacağını incelemeye yöneltti. Kanserin tedavisinde birçok ilaç hızla keşfedildi ve kullanıldı. 1990'larda sunulan birinci basamak kemoterapi, göz içi tümörünün azalmasına ve mikrometastaz tedavisine olanak sağlayarak ölüm oranını düşürdü ve göz koruma oranlarını arttırdı. Kemoterapinin retinoblastomanın ekstraoküler formlarda ve trilateral retinoblastoma tedavisinde de etkili olduğu gösterildi. Birçok ajan denenmesine rağmen en sık kullanılan kombinasyon vinkristin, karboplatin ve etoposid idi. Hasta sağkalımını ve göz koruma oranlarını iyileştiren ikinci faktör lokal tedavinin kullanılmaya başlanmasıydı. Erken tanı ile küçük tümörlerin lokal yöntemler ile tedavi edilmesi sağlandı. Lokal tedaviler ayrıca lokal nüks için ikinci basamak tedavi olarak da kullanılmaya başlandı (77).

### **2.17. Retinoblastomada Tedavi**

Retinoblastoma tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Göz doktorları, pediatrik onkologlar, radyasyon onkologları, nöro-girişimsel radyologlar tedavi sürecinde ekip olarak çalışırlar (78).

Retinoblastoma tedavisinde yaklaşım hastanın hayati durumu, globun korunması ve görme fonksiyonu olmak üzere üç faktör arasındaki dengeler tarafından belirlenir. Hastanın yaşam garantisini sağlamak ilk amaçtır. Gözün korunması ikinci sırada gelmektedir. Önce hastanın yaşamı, sonra glob emniyete alındıktan sonra görme fonksiyonu üzerine yoğunlaşılmalıdır. Hastaya uygulanacak tedavi seçilirken hastanın genel durumu, metastatik hastalık mevcudiyeti, sekonder kanser riskleri, tümörün lateralitesi, tümör sayısı, büyüklüğü ve yeri ve tedavi sonrası beklenen görme işlevi göz önüne alınarak değerlendirilmeli ve karar verilmelidir (11).

### **2.17.1. Kemoterapi**

Retinoblastomada kemoterapi hem sistemik olarak (intravenöz) hem de lokal (intra-arteriyel / intravitreal / perioküler) olarak verilebilir.

Retinoblastoma tedavisinde kemoterapi endikasyonları; primer intraoküler retinoblastom için kemoredüksiyon, yüksek riskli histopatolojik özellikleri olan tümörler için adjuvan kemoterapi, metastatik retinoblastom tedavisi ve tekrarlayan ya da refrakter göz içi hastalıklar için kurtarma tedavisidir (79).

#### **2.17.1.1. Sistemik Kemoterapi**

İlk olarak 1950li yıllarda Kuppfer (80) ve Reese ve arkadaşları (81) tarafından kullanılmıştır. Ancak, etkinlik yetersizliği ve önemli yan etkiler nedeniyle devam edilmemiştir. 1996'da, Murphree ve arkadaşları (82) ve Gallie ve arkadaşları (83), intravenöz kemoterapi ve lokal oftalmik tedavilerde başarılarını bildirmişlerdir. Kemoredüksiyon, intraoküler RB olgularında sistemik kemoterapi uygulanarak tümör hacminde küçülme sağlanması sonrasında gerekli olgularda lokal tedavi yöntemlerinden biri ile tümörün kontrolünün sağlanmaya çalışılmasıdır (8).

Sistemik kemoterapi yoluyla kemoredüksiyon, 1990'lı yılların ortalarında retinoblastoma için eksternal radyoterapiden önce uygulanan sistemik kemoterapinin tümör kontrolüne ve oküler kurtarmaya katkıda bulunduğunu gözlemleyen ön gözlemlerin ardından bir tedavi seçeneği olarak sunuldu (84). Lokal yöntemler ile kombine kemoredüksiyonla tedavi edilen gözler üzerinde yapılan sonraki bir çalışma, tümörde gerilemeyi, eksternal radyoterapi ve enükleasyona olan gereksinimin azaldığını gösterdi. Bu, retinoblastoma yönetimde büyük bir ilerlemeydi, çünkü sistemik kemoterapiyle hem globu kurtarmak hem de eksternal radyoterapinin olumsuz etkilerinden kaçınmak mümkün olmuş oldu (85).

İlk olarak Murphree termokemoterapinin R-E grup I ve II tümörler için başarılı bir primer tedavi olduğunu ve lokal tedaviyle birlikte kemoredüksiyonun yaygın vitreus veya subretinal tohumlama olmayan tümörler için başarılı olduğunu gösterdi (82).

Aynı dönemde, Gallie ve meslektaşları önceki tedavilerden sonra relaps olan hastalarda bile yüksek nüksüz oranlar bildirdi. Vitreus tohumlanması ve diğer ileri evre özelliklerine sahip olan hastalar için bile nüksüz oran, daha önce kullanılan tedavilerde görülenden daha yüksekti (83).

Shields ve arkadaşları (86) ve Friedman ve arkadaşları (87) ayrıca R-E grup I-IV tümörlerde %71'lik bir glob kurtarma oranı bildirdi. Berry, kemoredüksiyon ve lokal tedaviler ile D grubu tümörlerde iyileşme oranını %47 olarak bildirdi. Ayrıca 2 aylık kemoredüksiyon sonrasında tümör tabanında ve kalınlığında önemli derecede azalma bildirilmiştir. Toplamda %46 tümör tam, %54 tümör kısmi yanıt vermiştir (88, 89).

Sistemik kemoterapinin sonuçları olarak, Uluslararası Retinoblastom Sınıflandırması kullanılarak yapılan bir çalışmada A grubu gözlerin %100'ünde, B grubu gözlerin %93'ünde, C grubu gözlerinin %90'ında ve D grubu gözlerin %48'inde tedavi başarısı bulundu. Bu "sistemik kemoterapi çağını" (1990) başlattı (90).

Sistemik kemoterapi genellikle bir intravenöz kateter yoluyla verilen 2, 3 veya 4 ilaç kombinasyonundan oluşur. DNA çapraz bağlama ajanları (karboplatin, sisplatin), DNA topoizomerez 2 inhibitörleri (etoposid, topotekan) ve Vinka alkaloidleri (vinkristin) en sık kullanılan ajanlardır. En yaygın kullanılan rejim ise vinkristin, etoposid ve karboplatindir (91).

İntravenöz kemoterapi, bilateral ileri evre hastalık için başlangıç tedavisi olarak gösterilmektedir. Birçok merkez bilateral retinoblastomada, intraoküler hastalık kontrolünü sağlamak, metastazı önlemek, pineoblastoma gelişme olasılığını azaltmak ve uzun süreli izlemde sekonder kanser riskini azaltmak için sistemik kemoterapi kullanır (92, 93). Ayrıca kemoterapi postlaminer optik sinir invazyonu, masif koroidal invazyon veya optik sinir ve koroid invazyonunun herhangi bir kombinasyonunda, hastalarda enükleasyonu takiben metastazı önlemek için adjuvan tedavi olarak kullanılır (94).

Kullanılan tedavi rejimleri, tipik olarak 6 ila 9 ay boyunca aylık olarak verilen vinkristin/etoposid/karboplatin, vinkristin/doksorubisin/idarubisin/siklofosamid veya hibrid rejimleri içerir (95). İntravenöz kemoterapinin retinoblastomda kullanılmasının

önündeki en büyük engel, bazı kemoterapötik ajanların göze girişini sınırlayan ve böylece etkinliklerini azaltan kan-retina bariyeridir (96). İyi göz içi penetrasyonundan dolayı en sık kullanılan kemoteropatik ajanlar vinkristin, etoposid ve karboplatinden oluşan VEC protokolüdür (Tablo 2.7).

**Tablo 2.8.** VEC Protokolü (16)

GÜN	Vinkristin	Etoposid	Karboplatin
0	+	+	+
1		+	
<b>Standart Doz:</b> 3 haftada 1, 6 hafta boyunca <b>Vinkristin:</b> 1.5mg/m <sup>2</sup> /gün (<36 ay çocuklarda 0.05mg/kg/gün, maksimum doz <2mg) <b>Etoposid:</b> 150mg/m <sup>2</sup> /gün <b>Karboplatin:</b> 560mg/ m <sup>2</sup> /gün			
<b>Yüksek Doz:</b> 3 haftada 1, 6-12 hafta boyunca <b>Vinkristin:</b> 0.025mg/kg/gün <b>Etoposid:</b> 12mg/kg/gün <b>Karboplatin:</b> 28mg/kg/ün			

Vinkristin, etoposid ve karboplatin kombinasyonunun retinoblastomanın standart tedavi rejimi olarak kabul edilmesine rağmen siklofosfamide benzeyen bir alkilleyici ajan olan ifosfamidin, özellikle medulloblastoma, nöroblastom ve retinoblastoma gibi çocukluk döneminin birçok embriyonal tümöründe anti-tümör aktivitesi gösterdiği bilinmektedir (97, 98). Bazı merkezlerde ekstraoküler ve metastatik hastalıkta ifosfamid, karboplatin ve etopositten oluşan ICE protokolü kullanılmakla birlikte (99) bazı merkezlerde ise standart VEC protokolüne ifosfamid eklenerek oluşturulan IVEC protokolü kullanılmaktadır (100).

Tedaviye cevap değerlendirilirken tümör çapında küçülme ve kalınlığında azalma, vitreus tohumlanmasında, retina altı tohumlanmada, retina altı sıvısında kaybolmaya ve tümördeki kalsifikasyondaki değişikliklere bakılmaktadır. Kemoterapiye başladıktan 1-2 ay sonra genel anestezi altında hastalara oküler onkolojik inceleme yapılmalıdır. Kemoredüksiyon sırasında veya sonrasında ek tedavi

olarak kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve eksternal radyoterapi uygulanmaktadır. Yanıt alınamayan olgularda ise enükleasyona başvurulmaktadır (7, 8, 26).

Murphree ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kemoredüksiyona alınan cevabı 5 grupta toplamışlardır (82).

1. Tam cevap: Tam gerileme ve aktif hastalık bulgularının kaybolması
2. Parsiyel cevap: Tümör hacminde %50'den fazla küçülme olması
3. Minimal cevap: Tümör hacminde %50'den az küçülme olması
4. Cevap alınmaması: Tümör hacminde %25 ya da daha az küçülme olması
5. İlerleyen hastalık: Tümörde büyüme ve yayılımın olması

Tümör direncinin veya kemoterapiye yanıtızlığın, iyi farklılaşmış tümörlerde, muhtemelen hücre döngüsü az olduğu için, daha sık ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu nedenle bu tümörlerin hücre bölünmesini etkileyen tedavi yöntemlerine yanıt verme olasılıkları daha düşüktür (101).

Retinoblastoma için sistemik kemoterapi genellikle güvenli ve etkilidir. Ancak kemoterapi maruziyetinin çok çeşitli kısa dönem ve uzun dönem etkileri vardır. Bu yan etkiler arasında kemik iliği baskılanması ve buna bağlı olarak enfeksiyonlar, alopesi, nefrotoksisite, ototoksisite ve sekonder kanserler görülebilir. Literatürde etoposide bağlı olarak gelişen akut miyeloid lösemi vakaları bildirilmiştir ve bu vakalara bakıldığında genellikle yüksek doz etoposid tedavisi aldıkları görülmüştür (102).

#### **2.17.1.2. Perioküler Kemoterapi**

Kemoterapötik ajanlar, subkonjonktival veya subtenon olmak üzere perioküler olarak enjekte edilebilir. Perioküler enjeksiyon, globu delme tehlikesi olmadan skleranın geniş yüzey alanını ve küçük moleküllere olan yüksek geçirgenliğini kullanarak transkleral ilaç dağıtımını sağlar (103).

1998'de Mendelsohn ve arkadaşlarının, peribulbar ve episkleral karboplatin uygulamasına karşı intravenöz infüzyon sonrası vitreus karboplatin konsantrasyonunu karşılaştırmak için yaptıkları bir çalışmada, perioküler enjeksiyonlardan sonra vitreusta güvenli ve yüksek karboplatin konsantrasyonları gösterildi (104).

Genel olarak, kemoterapötik ajanların periyodik enjeksiyonu sistemik kemoterapiye ek olarak retinoblastoma kontrolünü sağlamak ve ek olarak bazen de nüksü tedavi etmek için kullanılmıştır. Kemoterapötik ajan olarak karboplatin veya topotekan kullanılabilir. Perioküler kemoterapi için ilk basamak endikasyonlar, vitreus tohumlarının ve tekrarlayan lokalize tümörlerin kontrolü için daha yüksek lokal kemoterapi dozunun gerekli olduğu bilateral ileri grup D veya E gözlerdir (105).

Subtenon karboplatin uygulaması, özellikle intravenöz kemoredüksiyon ile birleştiğinde tümör kontrolünü artırabilir. Tek tedavi olarak kullanıldığı ilk zamanlarda olumlu sonuçları göstermesine rağmen uzun süreli takipte yüksek bir başarısızlık oranı ortaya çıkmıştır; bu nedenle perioküler kemoterapi tek başına kullanılmamalı, diğer terapötik yaklaşımlarla birleştirilmelidir (105).

Perioküler kemoterapinin komplikasyonları, orbita ve göz kapağı ödemi, ekimoz, orbital yağ atrofisi ve optik atrofiyi içerir (103). Ek olarak, orbital yumuşak dokularda meydana gelen fibrozis nedeni ile bazı hastalarda oküler hareketlilik bozuklukları ve daha sonra enükleasyon zorlukları geliştiği bildirilmiştir (106).

### **2.17.1.3. İntraarteriyel Kemoterapi**

İntraarteriyel kemoterapinin kullanımının, Reese ve arkadaşlarının (107), karotid artere direkt bir iğne ile enjekte edilen trietilen melaminini EBRT ile kombinasyon halinde RB'yi tedavi etmek için kullandıkları 1950'li yıllara dayandığı düşünülmektedir. 1980'lerin sonunda melphalanın in vitro retinoblastoma tedavisi için etkili olduğu bulundu (108). Sonrasında Yamane ve arkadaşları (109) ve Suzuki ve arkadaşları (110) femoral arterden bir katater yardımıyla karotid artere ulaşan bir teknik geliştirdi ve oftalmik artere yakın proksimal karotid artere kemoterapi verildi. Bu prosedürde melphalanın en etkili ajan olduğunu belirlediler. Amerika Birleşik Devletleri'nde, ise intraarteriyel kemoterapi ilk olarak Abramson ve arkadaşları tarafından kullanıldı. 2000'li yılların ortalarında bu tekniği geliştirerek melphalanı doğrudan oftalmik arter ostiyumuna vermeye başladılar (105). Bu teknik günümüzde de süperselektif intra-arteriyel kemoterapi veya oftalmik arter kemocerrahisi (OAC) olarak adlandırılmaktadır (105).

İntraarteriyel kemoterapi (IAC), melfalan, topotekan veya karboplatinin infüze edildiği oftalmik artere ilerleyen transfemoral kateterizasyonu içerir. İlaç, arterin tıkanmaması ve iç karotid arterin içine geri akışını en aza indirmeye dikkat ederek, 30 dakika boyunca pulsatil bir tarzda yavaşça verilir. Çoğu hastaya 3 aylık seans şeklinde uygulanır (103).

Genel olarak, intraarteriyel kemoterapi, tek taraflı veya nonherediter retinoblastoma tedavisinde, önceki intravenöz kemoterapi veya plak radyoterapisini takiben tekrarlayan tümörlerde, en az 2 kadran içeren tekrarlayan subretinal tohumlarda ve tekrarlayan vitreus tohumlanmasında kullanılır (103). IAC ile 5 yıllık bir deneyime göre çalışma hastalarının, %94'ündeki solid tümörlerde, %95'indeki subretinal tohumlarda ve %87'sindeki vitreöz tohumlarda tam gerileme sağlanmıştır (111). Ayrıca Grup D tümörlerde %85-94 glob kurtarma sonuçları bildirilmiştir (111, 112).

Tedavinin yan etkileri; vitreus kanaması, retina ve koroidde mikroemboli, miyozit, göz kapağı ödemi, dismotilite ile sonuçlanan orbital tıkanıklık, koroid atrofisi, optik atrofi, oftalmik arter darlığı ve körlüğe neden olan retinal arter tıkanıklığıdır (113).

#### **2.17.1.4. İntravitreal Kemoterapi**

Retinoblastomanın tedavisinde karşılaşılan sorulardan bir tanesi, lazer tedavisine konvansiyonel kemoreduksiyona veya IAC'ye cevap vermeyen subretinal ve vitreus tümör tohumlarının nasıl tedavi edileceğidir. Vitreus tohumlarının tedavisi, vitreustaki vaskülarite eksikliği nedeniyle zordur. Bu sorunu çözmek için geliştirilen başka bir uygulama yolu, terapötik maddenin, gözün vitreus boşluğuna aseptik önlemler altında pars plana içinden enjekte edilmesini içeren intravitreal yöntemdir (103).

Ericson ve Rosengren, intravitreal kemoterapinin retinoblastoma için bir tedavi seçeneği olarak kullanma olasılığını bildiren ilk kişilerdir. İntravitreal kemoterapide hem klinik denemeler hem de hayvan çalışmaları bildirmişlerdir, ancak tümör ekim (seeding) ve oküler toksisite riskleri nedeniyle önerdikleri tedavi popüler olmamıştır (114, 115, 116). 1995 yılında ise Seregard ve arkadaşları, lokal nüks veya metastatik hastalık olmadan intravitreal tiotepa ile başarılı bir şekilde tedavi edilen vakaları yayınlamışlardır (117).

Tekrarlayan vitreus tohumu olan 57 gözün analizinde intravitreal melphalan ile 10 yıllık takip süresince %51 oranı ile globun korunduğu gösterilmiştir. Bu süre zarfında hiçbir ekstraoküler yayılım vakası rapor edilmemiştir (115). Munierin yaptığı bir çalışmada ise tekrarlayan vitreus tohumlanması olan hastalarda intravitreal tedavinin başarı oranı %83 olarak bildirilmiştir (118).

Tedavinin iki çeşit komplikasyonu vardır. İlki enjeksiyondan kaynaklanan iyatrojenik lens yaralanması, retina dekolmanı gibi mekanik hasar, ikincisi ise kemoterapinin kendisine bağlı gelişen hasardır. İntravitreal melphalandan sonraki kemoterapiye bağlı komplikasyonlar, ilaç konsantrasyonlarının en yüksek olduğu enjeksiyon bölgesinin yakınında lokalize bir pigmenter retinopati ve elektroretinogram amplitüdünde azalmadır. Bu etki genellikle uygulanan yüksek dozlarla ilişkili olarak bildirilmiştir. Bildirilen diğer komplikasyonlar ise geçici vitröz kanama, koryoretinal atrofi ve ekstraoküler tümör yayılımını içerir. Retinoblastoma için intravitreal tedaviyi takiben belirgin oküler komplikasyonlar nadirdir. Komplikasyon riski dikkatli enjeksiyon tekniği ve standart dozaj rejimleri kullanılarak daha da azaltılabilir (119).

### **2.17.2. Lokal Tedavi Yöntemleri**

Lokal tedaviler; lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi, termoterapi ve plak brakiterapiyi içermektedir. Bu tedaviler genellikle küçük tümörlere, özellikle de kemoredüksiyon ile boyutlarında gerileme olan tümörlere uygulanır (26).

#### **2.17.2.1. Lazer Fotokoagülasyon**

Günümüzde transpupiller termoterapinin yaygın kullanıma girmesi nedeniyle artık nadiren kullanılmaktadır. Bu tedavi türünde Argon veya diod lazer kullanılarak RB etrafına 2-3 sıra lazer uygulanır. Lazer ışık koagülasyonunda doku sıcaklığı  $> 60^{\circ}\text{C}$  olmaktadır ve koagülasyon nekrozu gelişmektedir. Tedavideki amaç iskemi ve koagülasyon nekrozu yaratarak tümörün beslenmesini bozmaktır. Tümör üzerine direkt fotokoagülasyondan kaçınılmalıdır çünkü internal limitan membran zedelenmesi sonucu vitreus tohumlanması gelişebilir. Tohumlanmayan küçük

posterior tümörler lazer fotokoagülasyona iyi yanıt verir. Taban çapı 3 mm, kalınlığı 2-3 mm altındaki tümörlerde kullanılabilir. Yan etki olarak, vitreus tohumlanması, arter ve ven tıkanıklığı, retina yırtılması ve vitreus hemorajisi görülebilir (103, 120).

#### **2.17.2.2. Kriyoterapi**

Kriyoterapi, sıvı azotun doğrudan tümöre bitişik sklera dış yüzeyine uygulandığı bir kriyoprob içerir (103). Bu tedavi yönteminde tümörde ısının  $-90^{\circ}\text{C}$ 'ye düşürülmesi; hücre içinde kristallerin oluşmasına, protein denatürasyonuna ve pH değişikliklerine sebep olur. Bu değişiklikler sonucu hücre rüptürü görülür. Meydana gelen bu değişiklikler damar endotelinin hasar görmesine ve tümör içi damarlarda trombus oluşumuna yol açar (121). Ekvator önünde yer alan ve vitreus içine yaygın tohumlanma göstermeyen çapı 4-6 mm, yüksekliği ise 2-3 mm'yi geçmeyen retinoblastoma odakları için birincil tedavi seçeneği olabilir veya kemoredüksiyonu takiben uygulanabilir (121, 122). Yan etki olarak en sık geçici kapak ödemi, kemozis, geçici yerel seröz retina dekolmanı, retina içi ve vitreus hemorajileri görülebilir. Vitreoretinal traksiyon bantları oluşumu, yırtıklı retina dekolmanı, hipotoni ve fitizis bulbi gelişimi daha ağır yan etkilerdir (122, 123).

#### **2.17.2.3. Termoterapi**

Bu tedavi yönteminde tümörde sitotoksik bir etki yaratmak için, tümör 810 nm diyot lazer kullanılarak koagülasyon eşliğinin altında kalan 42 ile 60  $^{\circ}\text{C}$  arasına kadar ısıtılır (103). Bu yöntemle 2 tür tedavi yapılmaktadır.

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

tümörde tam gerileme sağlayabilmektedir. Fokal iris atrofileri ve periferik lens kataraktları en sık görülen yan etkileridir (124, 125).

**Termokemoterapi:** Bu teknikle tümör dokusundaki ısı 42°C-45°C 'ye yükseltilir ve eşzamanlı veya kısa süre öncesinde verilmiş olan karboplatin gibi ilaçların alkileyici etkisini arttırmak amaçlanır. Karboplatinin tümör hücresi içine geçişi 44°C üzerine çıkıldığında hızlanmaktadır. Ekvator arkasında yer alan, çapı 12 mm'yi geçmeyen ve vitreusta tohumlanması olmayan retinoblastomalar için uygundur. Binoküler indirek oftalmoskop veya ameliyat mikroskopuna uyum sağlayabilen ek bir cihazla 5-10 dakika kadar uzun bir süre uygulanır ve 3-4 haftada bir tekrarlanması gereklidir. Etkili bir yöntem olmasına rağmen uzun zaman alması kullanımını kısıtlamaktadır. Yan etki olarak vitreus tohumlanması, yaygın koryoretinal atrofiler ve retina dekolmanı görülebilir (124, 125).

#### **2.17.2.4. Episkleral Plak Brakiterapi**

Bu tedavi türü, radyoaktif maddenin sklera üzerine tümörün tabanı üzerine yerleştirilmesi anlamına gelir. İyonize radyasyonun doku emilimi DNA hasarına ve hücre ölümüne neden olur. Retinoblastoma yüksek oranda çoğalan hücrelere sahip olduğundan, oldukça radyosensitiftir (103).

Brakiterapi; birincil olarak kullanılabilmesi gibi başka tedavileri tamamlayıcı olarak, diğer tedavilerin yetersiz kalması veya nüks görülmesini takiben sekonder olarak da kullanılmaktadır. Plak brakiterapi; soliter, orta büyüklükteki tümörler için ve eğer çok az subretinal sıvı mevcutsa kullanılabilir. Vitreusta tohumlanma lezyonun hemen üzerinde sınırlıysa tedavi planına dahil edilebilmektedir. Buna karşın vitreusta yaygın tohumlanma varsa brakiterapi etkisiz kalmaktadır. Tedavi planlanırken tümörün tepe noktasının 45-50 Gy radyasyon alması hedeflenir. Plak brakiterapi için İyot-125 ve Rutenyum-106 izotopları günümüzde en yaygın kullanılan ajanlardır (126, 127). Plak brakiterapi sonrası yan etkiler genellikle radyasyona bağlıdır ve 5 yıl içinde proliferatif radyasyon retinopatisi, optik nöropati, makülopati ve katarakt ortaya çıkabilir (126, 127).

### 2.17.3. Eksternal Radyoterapi

Retinoblastoma yüksek oranda radyosensitif bir tümördür. Eksternal radyoterapi 1990'larda kemoterapinin uygulanmasından önce retinoblastomadaki en popüler glob kurtarma tedavisiydi. İlişkili komplikasyonlara bağlı olarak artık retinoblastoma tedavisinde artık primer tedavi yöntemi olarak kullanılmamaktadır (128).

İleri evredeki tümörler, makula ve optik sinirin başında tutulumu olan ancak diğer tedavi yöntemleri ile tedavi edilemeyecek tümörler, lokal tedavinin yetersiz kalacağı düzeyde vitreus tohumlanması bulunması, tedavi sonrası kalan tek gözde gelişen retina dekolmanı eşliğinde çok sayıda yeni odak, nüks veya tedaviye dirençli tümör olması ve göz dışına, optik sinire yayılmış tümör olması eksternal radyoterapinin endikasyonlarıdır (11).

Eksternal radyoterapi sonrası en sık görülen yan etkiler; radyasyona bağlı dermatit ve skatrizasyon, bant keratopati, katarakt, kuru göz, retinopati, retina dekolmanı ve optik nöropatilerdir. Daha uzun vadede orbita yağ dokusunda atrofiler, enoftalmi ve fitizis bulbi meydana gelebilir (129). Ancak esas korkulan radyoterapi alan sahalarda gelişen ikincil tümörlerdir. Bunlar arasında leiomyosarkom, osteosarkom, cilt melanomu, kapakta sebace bez karsinomları ön sıradadır. Bunun dışında özellikle ailesel retinoblastoma olgularında radyasyon sahası dışında da ikincil hatta üçüncül kanserler gelişmektedir. Bunlar arasında merkezi sinir sistemi (pinealoblastom, menenjiyom gibi) ve nazal boşluk tümörleri, Hodgkin lenfoma, meme karsinomu sayılabilir. RB1 gen mutasyonu taşıyan olgularda lipom gelişme olasılığı fazladır ve yine bu grup hastalarda ikincil ve üçüncül kanserler yüksek oranda görülmektedir (130, 131).

Ayrıca radyasyona bağlı kanser riskinin, diğer faktörlerin yanı sıra ışınlama sırasında hastanın yaşına bağlı olduğu bulunmuştur. Eksternal radyoterapi ile tedavi edilen 12 aydan küçük hastaların, 12 aydan büyük olan hastalara göre sekonder kanser gelişimi için daha büyük risk taşıdığı görülmüştür (132).

Tüm bu yan etkiler göz önünde bulundurulduğunda bu sorunu aşmak amacıyla; ilk olarak bir yaşın altında eksternal RT uygulanmamalıdır. Bir yaş altında uygulanan

radıyoterapi sonrası ikıncil kanser gelişme insidansı %22 iken bir yaş sonrası insidans %3 civarındadır. İkinci olarak radyasyon dozu düşük tutulmalıdır, standart doz 40-45 Gy'dir ancak 36 Gy ile de başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Son olarak modern radyoterapi teknikleri kullanılmalıdır (11). Stereotaktik konformal radyoterapi bunlardan biridir; hassas düzeyde tümör hedeflemesi yapılabilmekte ve çevre dokular korunabilmektedir (133).

#### 2.17.4. Enükleasyon

Enükleasyon göz küresinin cerrahi olarak yerinden çıkarılmasıdır. Cerrahi; tümörün çevreye yayılımını önlemek için gözün minimal travma ile dikkatli bir şekilde çıkarılmasını ve daha sonra uygun histopatolojik değerlendirme için uzun bir optik sinirin kesilmesini içerir (134). Ameliyat sonrası soket hacminin korunması ve motilitenin sağlanması için cerrahi sırasında orbita implantlarından faydalanılır. Önceki yıllarda enükleasyondan sonra orbital implant genellikle soketin palpasyonuna izin vermemesi ve orbital tümör nüksünün klinik olarak tespit edilmesine engel olduğu düşüncesi ile yerleştirilmezdi. Son zamanlarda ise retinoblastomanın davranışı, lokal orbital nüks için düşük riskleri konusundaki bilgi birikimi sayesinde ve ek olarak, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans gibi mevcut orbital görüntüleme yöntemleri sayesinde orbital implant konusundaki çekincelerden uzaklaşmıştır (26).

Tek taraflı olgularda ileri evre retinoblastom (ICRB grup E), retinanın  $\frac{3}{4}$ 'ünden fazlasının tümörle kaplı olması, vitreusu dolduran tümör veya tohumlanma bulunması, optik sinir tutulumu olduğunu düşündüren görüntüleme bulguları olması, ön hiyaloid ve ön segmentte tümör varlığı, neovasküler glokom, hifema, psödohipopiyon oluşumu, nadir görülen diffüz tip retinoblastoma olguları, orbita selülit benzer tablo bulunması birincil enükleasyon endikasyonlarıdır. Ayrıca daha önce uygulanmış olan kemoterapi ve diğer lokal tedavi yöntemlerinin başarısız olması ve tümörün ilerlemeye devam etmesi, böyle bir gözde işlevsel beklentilerin olmaması yine enükleasyonu gündeme getirecek olan durumlardır (135-137).

Enükleasyon sonrası histopatolojik incelemede ön kamarada tümör varlığı, iris ve siliyer cisimde infiltrasyon, retrolaminer optik sinir invazyonu, sinir kesi yerinde

tümör hücreleri görülmesi, yaygın koroid tutulumu, sklera infiltrasyonu ve göz dışı yayılım histopatolojik yüksek risk faktörleri olarak olarak adlandırılmaktadır. Enükleasyondan sonra histopatolojik yüksek risk faktörlerine sahip 1.020 hastayı içeren bir çalışmada, adjuvan kemoterapi verilmeyen hastaların %24'ünde, adjuvan kemoterapi verilen hastaların ise %4'ünde metastaz geliştiği gösterilmiştir (138). Bu nedenle metastaz yönünden yüksek risk bulguları görülen hastalara 6-12 kür sistemik kemoterapi (kemoprofilaksi) uygulanır (139).

Tedavi tümör evresi, lateralitesi ve tümör odaklarının sayısına (tek odaklı, tek taraflı, çok odaklı veya iki taraflı), göz içindeki tümörlerin yerleşimine ve büyüklüğüne, vitreus tohumunun varlığına, çocuğun yaşına ve sağlığına ve ailenin isteklerine bağlıdır. Tedavi yönetimi, 2 sisteme dayanan tümör sınıflamasına bağlıdır. Bunlardan ilki kemoredüksiyon başarısını tahmin etmek için kullanılan Uluslararası Retinoblastoma Sınıflandırması, ikincisi ise tümör evrelemesi için Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin TNM sınıflamasıdır (103).

**Tablo 2.9.** Uluslararası Retinoblastoma Sınıflaması ve Genel Tedavi Yaklaşımları (103)

Göz İçi Evre	Genel Özellikler	Spesifik Özellikler	Tedavi yöntemi
<b>Grup A</b>	Foveola ve optik diskten uzak küçük tümörler	Tümör $\leq 3$ mm	Lazer fotokoagülasyon Termoterapi Kriyoterapi Plak brakiterapi
<b>Grup B</b>	Büyük tümörler Makular Jukstapapiller Subretinal sıvı	Tümör $> 3$ mm Foveoaya $< 3$ mm Optik diske $\leq 1.5$ mm $\leq 3$ mm subretinal sıvı	Lazer fotokoagülasyon Termoterapi Kriyoterapi Plak brakiterapi İntravenöz/intraarteriyel kemoterapi
<b>Grup C</b>	Fokal tohumlanma	Subretinal sıvı ve vitreus tohumları $\leq 3$ mm	İntraarteriyel kemoterapi İntravitreal kemoterapi
<b>Grup D</b>	Yaygın tohumlanma	Subretinal sıvı ve vitreus tohumları $> 3$ mm	İntraarteriyel kemoterapi İntravitreal kemoterapi Enükleasyon
<b>Grup E</b>	Yaygın tümör	Globun %50sinden büyük Neovasküler glom Yaygın subretinal ve vitreus hemorajisi Postlaminer optik sinir, koroid ve sklera, ön kamara invazyonu	İntra-arteriyel kemoterapi Enükleasyon Adjuvan intravenöz kemoterapi

## **2.18. Retinoblastomada Takip ve Tedavi Sonrası İzlem**

### **2.18.1. Hastalık İlişkili Takip**

Primer tümörün takibi için hastalar izlenmelidir. Nükslerin çoğu genellikle tanıdan sonraki 3 yıl içinde ortaya çıkar ve 5 yaşından sonra görülmesi nadirdir. Takip programı büyük ölçüde kullanılan tedaviye ve hastalığın yaygınlığına bağlıdır.

İntraoküler veya ekstraoküler hastalığı olup kemoterapi ile tedavi edilmiş hastalarda; anestezi altında fundus muayenesi; en az 3 muayenede tümör görülme-yene kadar 3-4 haftada bir, sonrasında 3 yaşına kadar 6-8 haftada bir, sonrasında ise 10 yaşına kadar 4-6 ay aralıklarla önerilmektedir. Yeteri kadar koopere olabilen hastalarda anestezi-den kaçınılmalıdır.

Enükleasyona giden ya da eksternal radyoterapi almış hastalarda iste tedaviden 4-6 hafta sonra, tedaviden sonraki ilk yıl için 2-3 ayda bir, takip eden yıl için 3-4 ayda bir, 5 yaşına kadar 6 ayda bir ve sonrasında yıllık olarak değerlendirme yapılmalıdır. Ekstraoküler hastalığı olanlarda ise rekürren metastatik hastalık için; kraniyal ve orbital BT ya da MRG, BOS değerlendirmesi, kemik iliği değerlendirme-si ve kemik taraması yapılmalıdır.

Trilateral retinoblastomayı taramak içinse, bilateral retinoblastoma tanısı alan hastalara, özellikle 1 yaşın altında tanı alan ve aile hikayesi pozitif olanlar, tedavinin bitiminden 5 yıl sonrasına kadar 6 ayda bir kraniyal BT ya da MRG ile görüntüleme yapılmalıdır (19).

### **2.18.2. Toksikite İlişkili Takip**

Toksikite ilişkili takip büyük ölçüde alınan tedaviye bağlıdır. Kemoterapi veya radyoterapi ile tedavi edilen hastalar için, öykü ve fizik muayene tedavi sonrası 2 yıla kadar en az 3 ayda bir, tedavi sonrası 5 yıla kadar 6 ayda bir, sonrasında ise yılda bir kez olacak şekilde yapılmalıdır. Görme keskinliği değerlendirmesi en az yılda 1 kez yapılmalıdır. Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalara büyüme ve gelişme geriliği, sekonder malignite gelişimi açısından dikkat edilmelidir (19)

Kemoterapötik ajan olarak karboplatin alan hastalar işitme kaybı riski taşır ve uzun süreli odyolojik takip gereklidir. 6 aydan küçük çocuklara kemoterapi verildiğinde bu risk daha yüksek olabilir (140, 141).

Retinoblastomadan kurtulanlarda ikinci maligniteler hakkındaki çoğu bilgi, 1914-1984 yılları arasında Boston ve New York'taki kurumlarda tanı alan 1601 hastadan oluşan bir kohortun takibinden elde edilmiştir. Bu çalışmalar bilateral hastalığı olan hastalarda radyoterapi kullanımı ile birlikte yüksek sekonder malignite riskini göstermektedir. Bu veriler Kleinerman ve arkadaşlarının yayınladığı son çalışmada güncellenmiştir, hastalar hastalığın lateralitesi ve aile öyküsü temelinde değerlendirilmiştir (130, 131, 142). 30 yıllık sekonder malignite insidansı bilateral hastalığı olan ve aile hikayesi olmayan hastalarda %18, bilateral hastalığı olan ve aile hikayesi olan hastalarda %26 olarak bulunmuştur. Unilateral hastalığı olan hastalarda ise 30 yıllık sekonder malignite insidansı aile öyküsü olanlarda %6, aile öyküsü olmayanlarda %0 olarak bulunmuştur (142, 143).

Sekonder maligniteler için etkili olduğu bilinen bir tarama yoktur. Kemoterapi ile ilişkili (etoposid, doksorubisin, alkilleyici ajanlar) sekonder lösemi riski taşıyan hastalarda maruziyetten 10-15 yıl sonrasında kadar yıllık tam kan sayımı yapılmalıdır. Hastalar ayrıca retinoblastoma sonrası oluşabilecek en sık görülen maligniteler olan osteosarkom, yumuşak doku sarkomları, deri kanserleri ve meme kanserinin belirti ve bulguları açısından dikkatli olmalıdır. Klinik bir endikasyon olmadıkça cilt ve solid organ kanserleri için rutin görüntüleme çalışmaları yapılması önerilmez. Hasta ve doktor tarafından yapılan dikkatli fizik muayaneler erken teşhis ve başarılı tedavi için oldukça önemlidir (19).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya; Haziran 1998 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda retinoblastoma tanısı ile izlenen 262 hasta alındı. Çalışmada kullanılacak veriler Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nın arşivinden çıkarılan dosyalar geriye dönük taranarak elde edildi. Eksik olan bilgiler için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın arşivi tarandı.

Hasta bilgilerini toparlamak için hasta tarama formu oluşturuldu. Oluşturulan form ile demografik olarak; hastaların yaşı, cinsiyeti, memleketi, anne ve babanın yaşı, sağlık durumu, akraba evliliğinin varlığı, kardeş sayısı ve sağlık durumu, ailede retinoblastoma öyküsü ve ailede bilinen başka malignite öyküsü not edildi.

Hastada ilk olarak hangi bulgunun farkedildiği ve hangi doktora başvurduğu hastanın ilk verdiği anamnez notundan öğrenildi. Hastaya kaç aylıkken tanı konulduğu, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesine başvurusundaki semptomları öğrenildi. Hastalık tutulumu unilateral veya bilateral olarak not edildi.

Retinoblastoma klinik evrelendirmesi için 'Uluslararası Retinoblastoma Sınıflandırması (International Classification of Retinoblastoma- IRCB) kullanıldı. Yıllar içerisinde değişen sınıflama yöntemlerine standardizasyon getirebilmek amacıyla, 2003 yılından önce tanı alan hastaların göz hastalıklarındaki dosyaları incelenerek ilk göz muayene notları değerlendirilerek IRCB sınıflamasına göre klinik evreleri tekrar değerlendirildi.

Prognoz açısından izlem boyunca enükleasyon yapıp yapılmadığı ve eksitus durumu not edildi. Enükleasyon yapılan hastalar için 'Retinoblastoma Sistemik Evrelendirme Sistemi' kullanıldı.

Enükleasyon yapılan hastaların patoloji raporları; sklera invazyonu, koroid invazyonu, optik sinir invazyonu (prelaminer ve postlaminer) ve cerrahi sınırdaki tümör varlığı için değerlendirildi. Bu bulgulardan herhangi birinin varlığı histopatolojik risk faktörü olarak kabul edildi.

Hastalara klinik izlem süresince yapılan görüntüleme yöntemleri not edildi. Kranial ve oküler değerlendirme için çekilen Manyetik Rezonans Görüntüleme

(MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) raporları değerlendirilerek ekstraoküler tutulum, intrakranial tutulum ve pineal bez tutulumu olup olmadığı kaydedildi.

Hastalar klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklere göre ekstraoküler ve intraoküler olarak gruplandırıldı. Cerrahi sınırdaki tümör varlığı, radyolojik olarak glob ve santral sinir sistemi tutulumu, uzak organ tutulumu ekstraoküler yayılım olarak kabul edilirken diğer hastalar intraoküler tutulum olarak kabul edildi.

Hastalara uygulanan tedaviler dosyalardan öğrenildi. Hastanın sistemik kemoterapi alıp almadığı, aldıysa hangi protokolün uygulandığı ve kaç kür uygulandığı, hastalara lokal tedavi uygulanıp uygulanmadığı, uygulandıysa lazer fotokoagülasyon, termoterapi ve episkleral brakiterapiden hangisinin uygulandığı, intravitreal veya intraarteriyel kemoterapi alıp almadığı ve aldıysa hangi ajanın kullanıldığı, radyoterapi alıp almadığı ve aldıysa hangi bölgeye aldığı dosyalardan not edildi. Hastaların takip süreleri ve takip boyunca sağ kalımları kayıt edildi.

Hastaların izlem süresince bilgilerine dosyalarda ve hastanede kullanılan hasta kayıt sistemi olan ve 2004 yılından sonra aktif olarak kullanılan Avicenna'dan ulaşıldı. Ayrıca hastaların telefon bilgilerine ulaşıldı ve 2004 yılından sonra izlemine düzenli gelen hastaların sağ kalımları aileler aranarak doğrulandı.

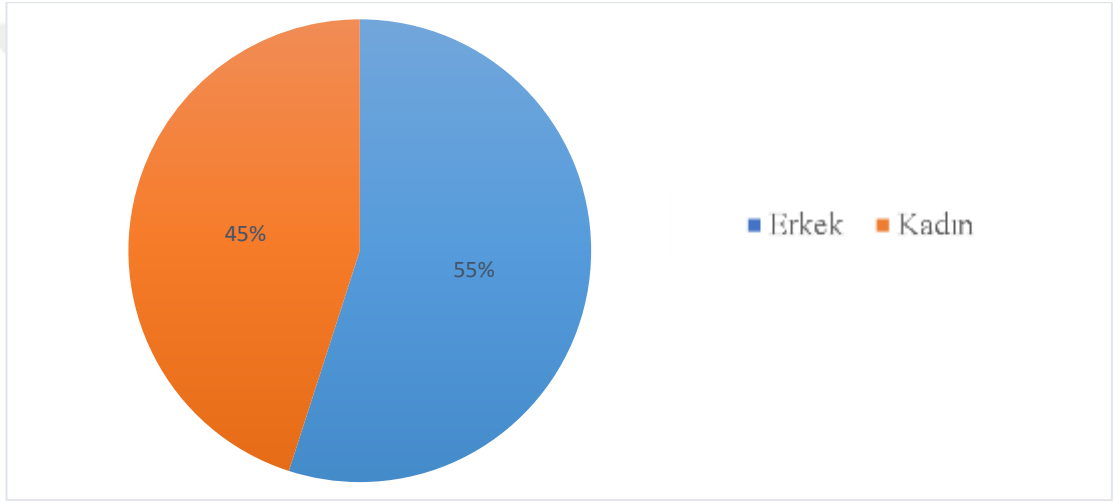
20 yıllık süreç içinde enükleasyon oranlarını tespit etmek, retinoblastoma yönetiminde, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine, globun korunmasına katkıda bulunan son gelişmelerin ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinin yapılması amaçlandı.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

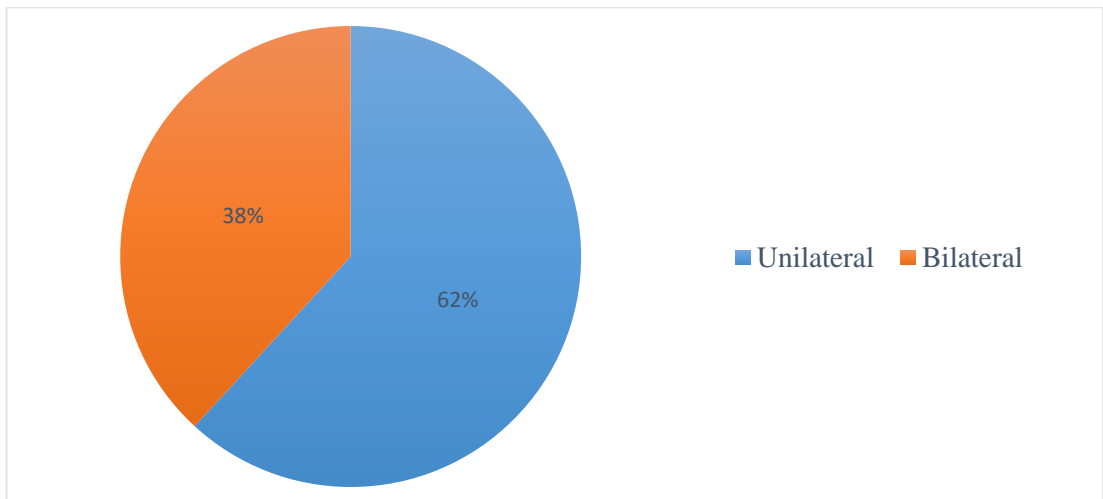
Araştırmadan elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerde veri dağılımına göre standart sapma, ortalama ve median olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkları incelemek için veri tipi ve dağılımına göre bağımsız örneklem T testi uygulanmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Ki-Kare testi uygulanmıştır. İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences 22 (SPSS.22) programı kullanılmıştır. Testlerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiş ve ona göre raporlanmıştır.

## 4. BULGULAR

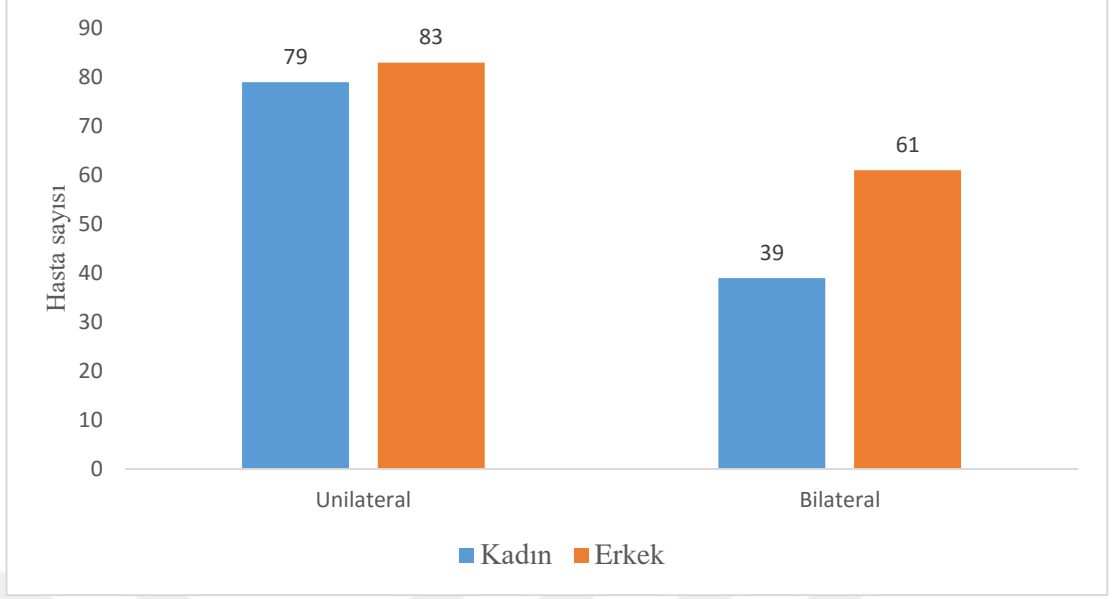
Çalışmada toplam 262 hasta analiz edildi. Hastaların %55'i (n:144) erkek, %45'i (n:118) kadındı. Hastaların %61,8'i (n:162) unilateral retinoblastoma, %38,2'si (n:100) bilateral retinoblastoma tanısı ile izlenmekteydi. Çalışmada analiz edilen toplam göz sayısı 362 idi. Erkek hastalarda unilateralite %57,6 (n:83), bilateralite %42,4 (n:61), kadın hastalarda unilateralite %66,9 (n:79), bilateralite %33,1 (n:39) oranlarında görüldü. Bilateral RB tanısı alan hastaların %3'ünde pineal bezde tutulum vardı ve bu hastalar trilateral retinoblastoma olarak değerlendirildi.



Şekil 4.1. Hastaların cinsiyet dağılımı



Şekil 4.2. Göz tutulumuna göre hastaların dağılımı



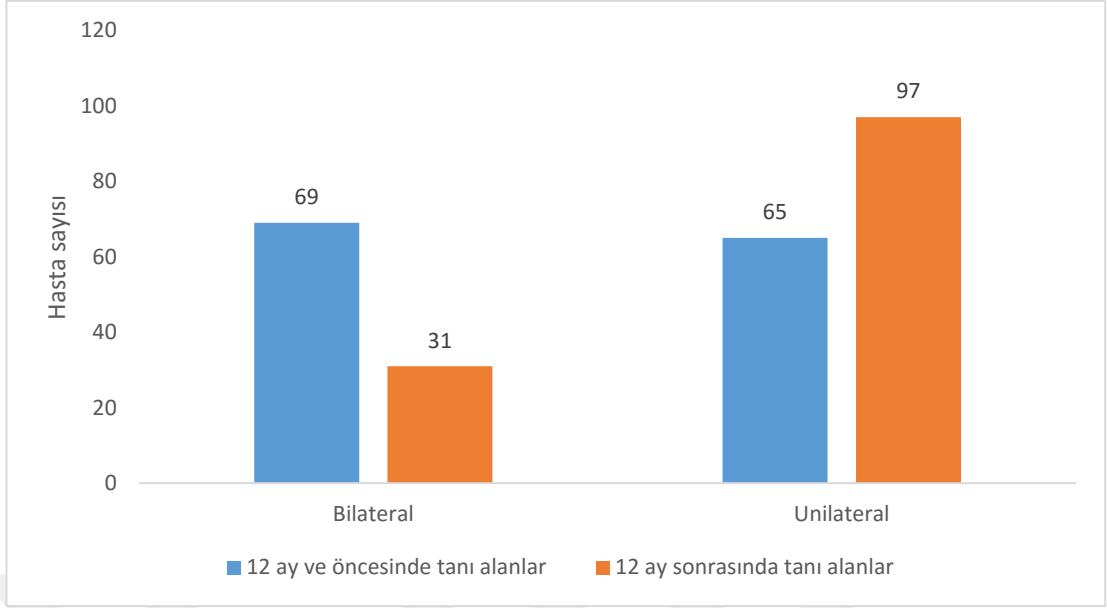
**Şekil 4.3.** Cinsiyete göre hastalardaki göz tutulumları

Hastaların tanı yaşı 1 ay ile 82 ay arasında değişmekteydi. Ortalama tanı yaşı  $19 \pm 16,71$  ay, ortanca 12 ay idi. Unilateral olguların tanı yaşı ortalama  $22,7 \pm 17$  ay iken, bilateral olguların ortalama tanı yaşı  $14,01 \pm 14,81$  ay idi (Tablo 4.1). Unilateral tutulumu olan hastaların, bilateral tutulumu olan hastalara göre daha ileri yaşta tanı aldığı görüldü ( $p < 0.05$ ). Sonuçlar Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Hastaların göz tutulumlarına göre tanı yaşlarının dağılımı

	Ortalama (ay)	SS	Ortanca (ay)	Min-Maks
Tüm hastalar	19,39	16,71	12	1-82
Unilateral RB	22,70	17	17	1-82
Bilateral RB	14,01	14,81	7,5	1-60

Hastaların %51,1’inin (n:134) 12 ay ve öncesinde, %48,9’unun (n:128) 12 ay sonrasında tanı aldığı görüldü. 12 aydan önce tanı alan hastalarda bilateral retinoblastoma oranı %69 iken, unilateral retinoblastoma oranı %31 idi. 12 ay ve öncesinde tanı alan hastalarda bilateral tutulum, unilateral tutulumla göre daha sık saptandı ( $p < 0.05$ ).



**Şekil 4.4.** Tanı yaşlarına göre hastalık tutulumlarının dağılımı

Hastaların anne yaşı 18 ile 46 arasında (ortalama  $27,8 \pm 4,6$  yıl), baba yaşları 23-64 arasında (ortalama  $31,4 \pm 5,7$  yıl) idi (Tablo 4.2). Ailede RB öyküsü olan ve olmayan hastaların anne ve baba yaşları karşılaştırıldığında, yaş aralıkları benzer olarak görüldü ve aralarında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.2.** Hastaların anne ve babalarının yaş dağılımları

Yaş (yıl)	Ortalama	SS	Ortanca	Min-Maks
Anne	27,87	4,63	27	18-46
Baba	31,42	5,74	30	23-64

Anne ve baba arasında akrabalık %25,6 (n:67) hastada vardı. Bu hastaların %59,7'si (n:40) unilateral retinoblastoma, %40,3'ü (n:27) bilateral retinoblastoma tanısı ile izlenmekteydi. Unilateral ya da bilateral tutulum ile akrabalık arasında anlamlı bir ilişki görülmedi ( $p > 0,05$ ).

Hastaların annelerinde %1,5 (n=4), babalarında %4,2 (n=11), kardeşlerinde %6,5 (n=17) olmak üzere toplamda %12,2 (n=32) oranında ailede retinoblastoma öyküsü olduğu görüldü. Aile öyküsü olan bu hastaların %25'inde (n:8) unilateral tutulum,

%75'inde (n:24) bilateral tutulum vardı. Ailesinde RB öyküsü olan hastalarda bilateral tutulumun, unilateral tutulumla göre daha sık olduğu görüldü ( $p<0.05$ ), (Tablo 4.3).

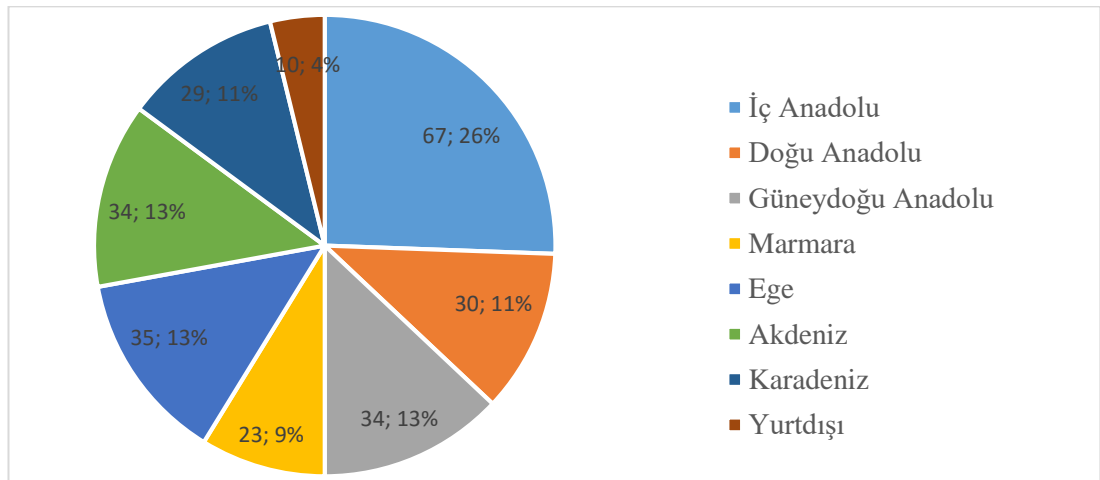
**Tablo 4.3.** Göz tutulumu ve aile öyküsü arasındaki ilişki

Tutuluma	Ailede RB	
	Var (n)	Yok (n)
Unilateral	8	154
Bilateral	24	76

Ailede RB öyküsü olan hastaların ortalama tanı yaşı  $9,4\pm 12,2$  ay, ailede RB öyküsü olmayan hastaların ortalama tanı yaşı  $20,7\pm 16,8$  aydı. Ailede RB öyküsü olan hastaların daha erken tanı aldığı görüldü ( $p<0.05$ ).

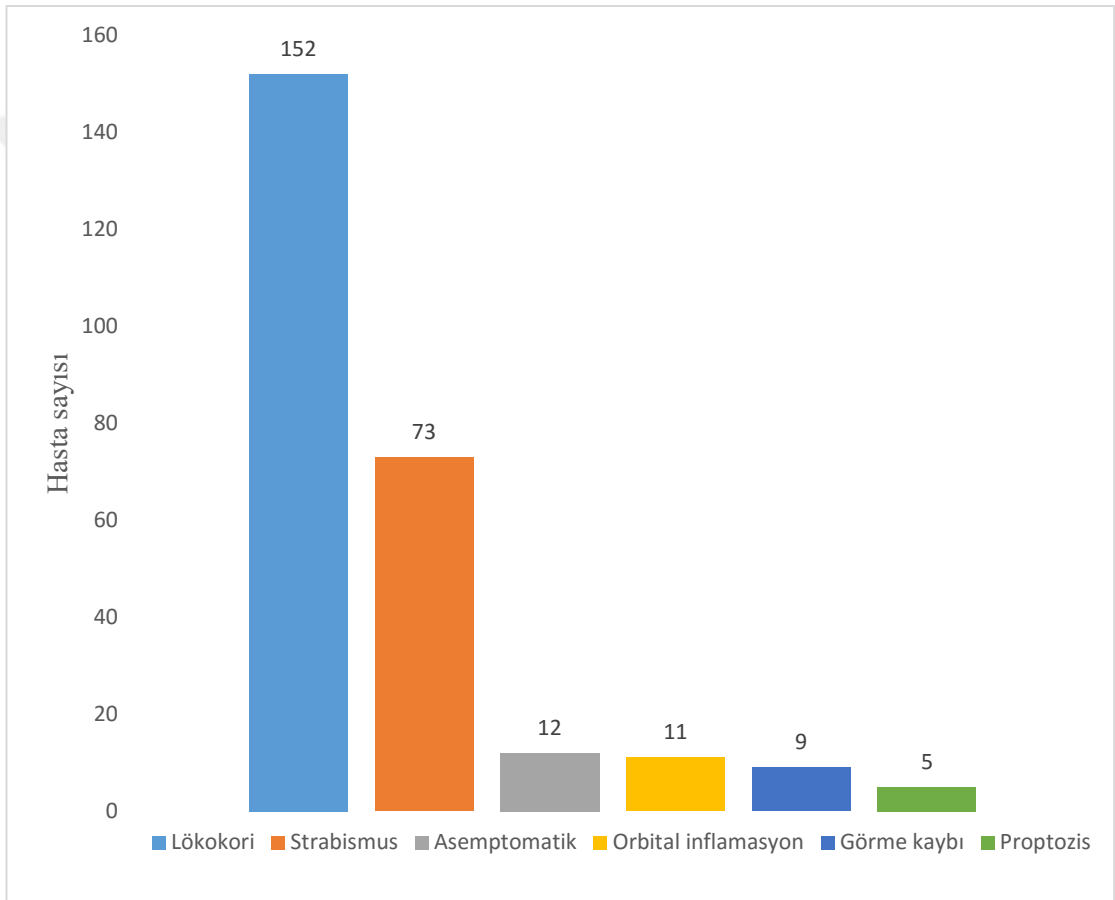
Hastaların %3'ünde (n:8) ailede anne, baba ve kardeş haricinde akrabalarda RB öyküsü vardı. Hastaların %23,3'ünde (n:61) hastada ailede RB dışında malignite öyküsü vardı. Bu maligniteler arasında en sık görülenler; akciğer kanseri, lösemi, meme kanseri, beyin tümörleri, kemik tümörleri, mide kanseri, serviks kanseri, larenks ve nazofarenks kanserleri ve lenfomalarıdır.

Hastaların %25,6'sı İç Anadolu Bölgesinde, %11,5'i Doğu Anadolu Bölgesinde, %13'ü Güneydoğu Anadolu Bölgesinde, %8,8'i Marmara Bölgesinde, %13,4'ü Ege Bölgesinde, %13'ü Akdeniz Bölgesinde, %11,1'i Karadeniz Bölgesinde, %3,8'i ise yurt dışında ikamet etmekteydi (Şekil 4.5).



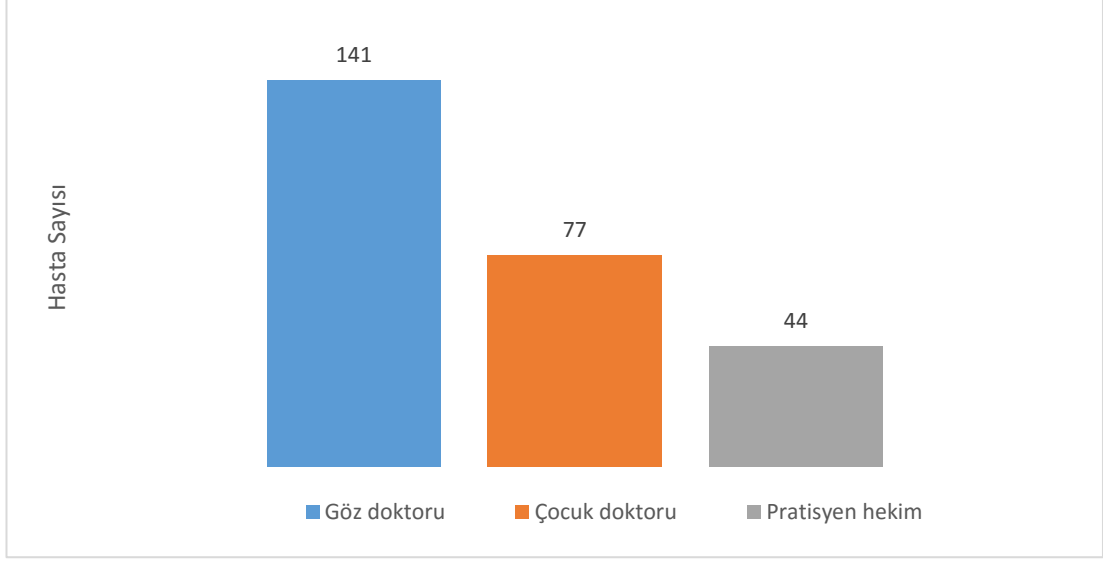
**Şekil 4.5.** Hastaların ikamet ettikleri coğrafi bölgelere göre dağılımı

Hastalarda ilk farkedilen bulgu en sık lökokori, ikinci sıklıkla strabismustu. Hastaların %58'inde (n:152) lökokori, %27,9'unda (n:73) strabismus, %4,2'sinde (n:11) orbital inflamasyon, %3,4'ünde (n:9) görme kaybı, %2'sinde (n:5) proptozis bulguları varken %4,6 (n:12) hasta herhangi bir şikayeti yokken yapılan muayene sırasında tanı almıştı (Şekil 4.6). Asemptomatik olan bu hastaların %58,4'ünde (n:7) ailede retinoblastoma öyküsü varken %33,3'ü (n:4) rutin doktor muayenesinde tanı almıştı. Hastalardan sadece 1'i göz travması sonrasında tanı almıştı ve bu hasta haricinde tanı alan hastaların hepsi 6 aydan küçüktü.



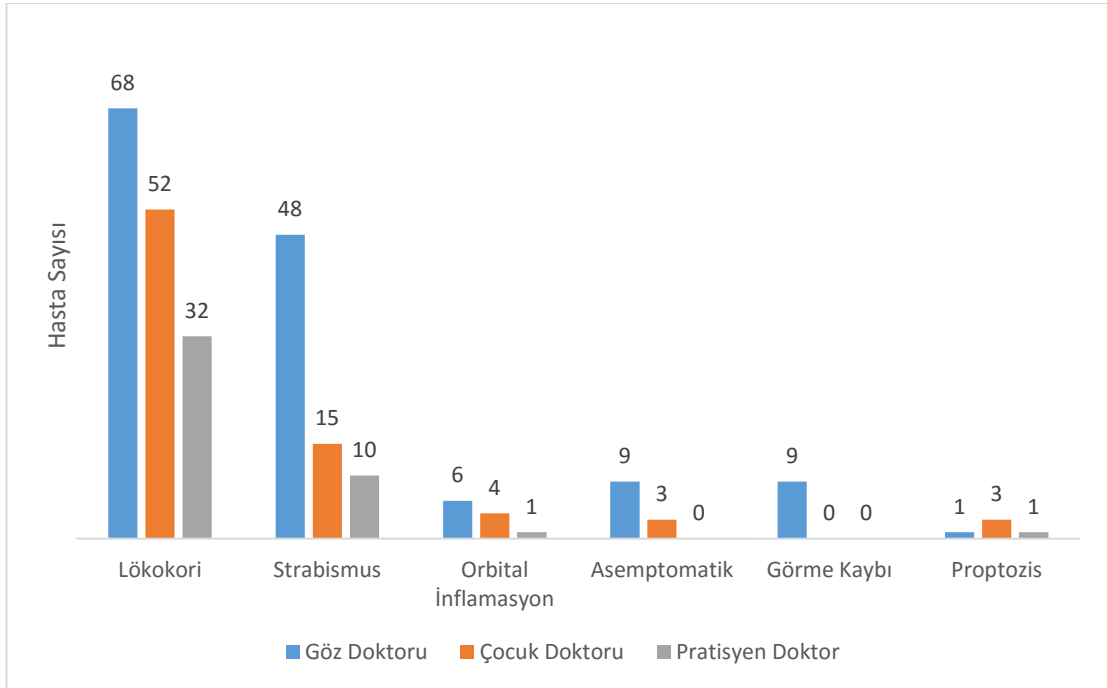
**Şekil 4.6.** Hastalarda ilk farkedilen bulgularının dağılımı

İlk bulgu farkedildikten sonra hastaların %53,8'i (n=141) göz doktoruna, %29,4'ü (n:77) çocuk doktoruna, %16,8'i (n:44) pratisyen hekime başvuru yapmıştı (Şekil 4.7). Pratisyen hekim başvuruları en sık Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yapılmıştı.



**Şekil 4.7.** Hastaların ilk başvurdukları doktorların dağılımı

İlk bulgusu lökokori olan hastaların %44,7'si (n:68), strabismus olan hastaların %65,8'i (n:48), görme kaybı olan hastaların %100'ü (n:9), orbital inflamasyon bulgusu olan hastaların %54,5'i (n:6), hiçbir semptomu olmayan hastaların %75'i (n:9) göz doktoruna başvurmuştu. Proptozis ile başvuran çocukların %60'ı (n:3) hariç diğer bulgularda en sık başvuru doktoru göz doktoruydu.



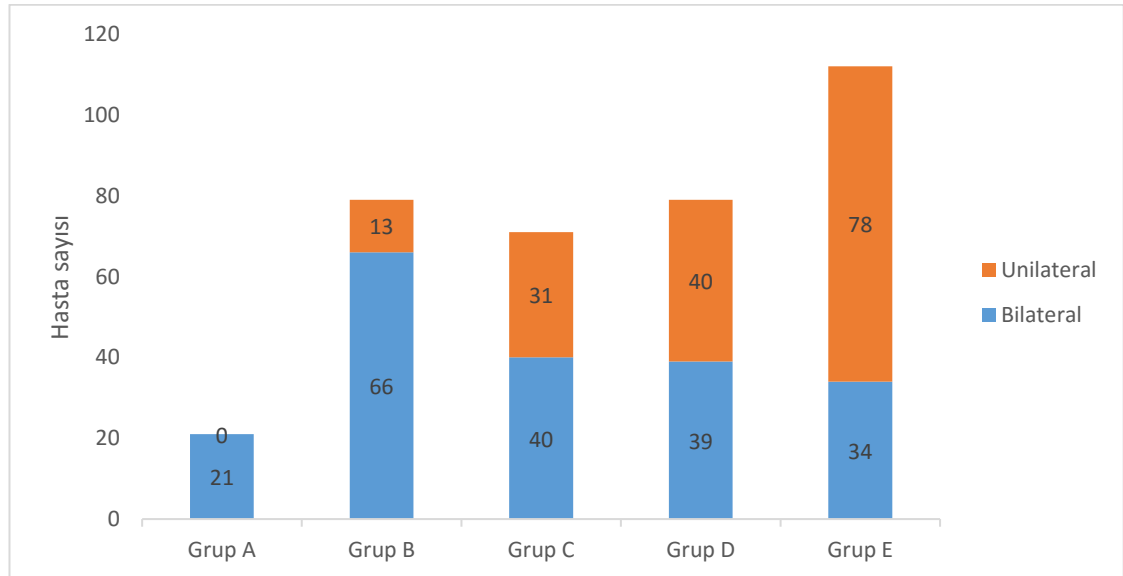
**Şekil 4.8.** İlk farkedilen bulgu ve doktor başvurusu arasındaki ilişki

Araştırmaya dahil edilen 262 hastanın %61,8'i (n:162) unilateral retinoblastoma, %38,2'si (n:100) bilateral retinoblastoma tanısı ile izlenmekteydi. Buna göre tutulan göz sayısı toplamda 362 idi. Bu gözler ICRB'ye göre değerlendirildiğinde %6'sı (n:21) Grup A, %22'si (n:79) Grup B, %19'u (n:71) Grup C, %22'si (n:79) Grup D ve %31'i (n:112) Grup E idi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Göz içi evrelerin dağılımı

Evre	n	%
Grup A	21	6
Grup B	79	22
Grup C	71	19
Grup D	79	22
Grup E	112	31

Grup A'da tanı alan gözlerin tamamında hastalık tutulumu bilateraldi. Grup B'de tanı alan gözlerin %84'ünde (n:66) hastalık tutulumu bilateraldi (Şekil 4.9). Grup C'de tanı alan hastaların %56,3'ünde (n:40) bilateral RB izlendi (Şekil 4.9). Bilateral tutulumu olan hastaların ICRB'ye göre daha erken evrelerde tanı aldıkları saptandı ( $p<0.05$ ).



**Şekil 4.9.** Göz içi evre ve unilateralite/bilateralite ilişkisi

Göz içi evrelerine göre Grup A, Grup B ve Grup C olanlar erken evre olarak sınıflandırılırken, Grup D ve Grup E olan hastalar ileri evre olarak sınıflandırıldı. Bu sınıflandırmaya göre Ege ve Marmara bölgesinde ikamet eden hastalarda erken evrelerde başvuru diğer bölgelere göre daha sık görüldü. Hastaların ikamet ettikleri bölgelere göre dağılımları, yaş ortalamaları ve erken ya da geç evrede tanı alma oranları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** İkamet edilen bölge ve tanıda göz içi evrelerin dağılımı

Memleket (Grup)	Göz sayısı n (%)	Hasta sayısı n (%)	Yaş ort. (ay)
İç Anadolu		67 (25,6)	17,76
Grup A+B+C	42 (46,7)		
Grup D+E	48 (53,3)		
Doğu Anadolu		30 (11,5)	21,97
Grup A+B+C	15 (37,5)		
Grup D+E	25 (62,5)		
Güneydoğu Anadolu		34 (13)	21,21
Grup A+B+C	19 (42,2)		
Grup D+E	26 (57,8)		
Marmara		23 (8,8)	20,61
Grup A+B+C	19 (51,3)		
Grup D+E	18 (50,7)		
Ege		35 (13,4)	19,51
Grup A+B+C	30 (57,7)		
Grup D+E	22 (42,3)		
Akdeniz		34 (13)	20,62
Grup A+B+C	19 (42,2)		
Grup D+E	26 (51,8)		
Karadeniz		29 (11,1)	17,55
Grup A+B+C	15 (44,1)		
Grup D+E	19 (55,9)		
Yurtdışı		10 (3,8)	19,33
Grup A+B+C	12 (63,1)		
Grup D+E	7 (36,9)		

Hastalar klinik, radyolojik ve histopatolojik özelliklere göre ekstraoküler tutulumu olanlar ve intraoküler tutulumu olanlar olarak gruplandırıldı. Cerrahi sınırdaki tümör varlığı, radyolojik olarak glob ve santral sinir sistemi tutulumu, uzak organ tutulumu ekstraoküler tutulum olarak kabul edilirken diğer hastalar intraoküler tutulum olarak kabul edildi. Ekstraoküler tutulum düşünülen hastalarda olası tümör yayılımının tespiti ve takibi için orbital-kranial MRG ve BT ile görüntüleme

yapılırken, metastatik hastalık olabilecek olgular kemik iliği aspirasyonu, lomber ponksiyon (LP) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile değerlendirildi.

Tanı sırasında ekstraoküler tutulumu olan ve metastatik yayılımı olan hastalar (sistemik tutulum) araştırmaya dahil edilen tüm hastaların %10,3'ünü (n:27) oluşturuyordu. Bu hastaların ortalama tanı yaşı  $27,8 \pm 17,4$  ay, intraoküler tutulumu olanlarda ortalama tanı yaşı  $18,7 \pm 16,5$  ay idi. Sistemik tutulumu olan hastaların, intraoküler hastalığı olanlara göre daha daha geç tanı aldıkları görüldü ( $p < 0,05$ ). Metastatik hastalığa sahip hastalarda tutulumlar Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

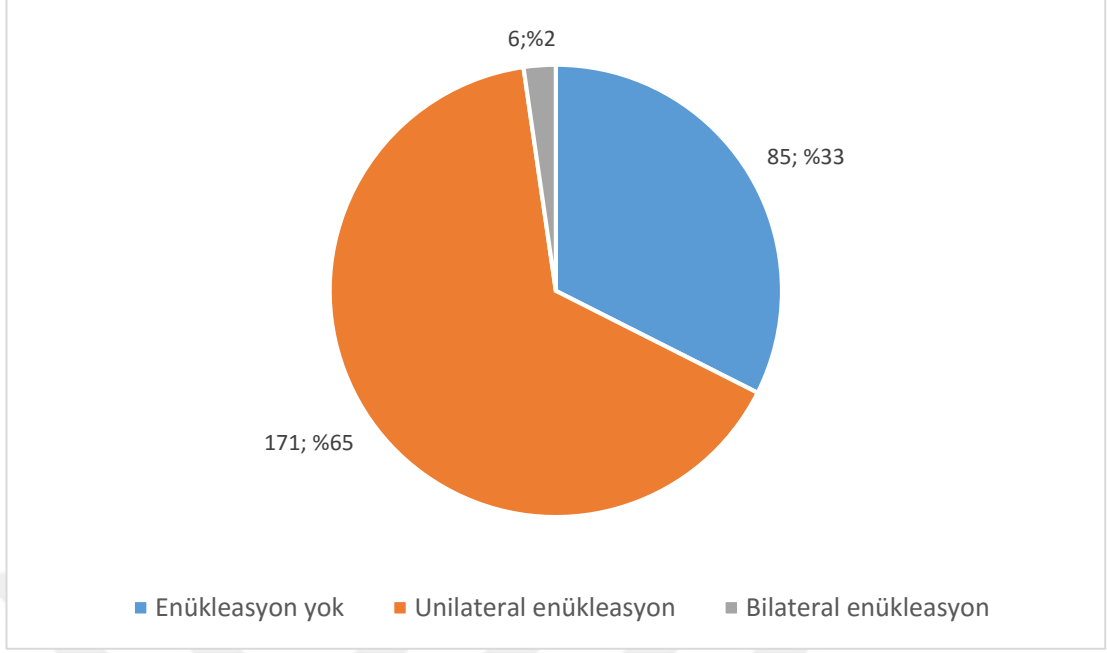
**Tablo 4.6.** Metastatik hastalarda tutulum yerleri

Tutulum	Hasta sayısı (n)
Kemik İliği	6
Santral Sinir Sistemi	4
Kemik İliği+ Santral Sinir Sistemi	4
Kemik	1
Kemik + Santral Sinir Sistemi	1
Kemik + Kemik İliği + Santral Sinir Sistemi	1
Kemik + Kemik İliği	1
Total	18

Metastatik hastalığı olan 18 hastadan 10'u (%55,5) izlemde kaybedildi. Bu hastaların hepsinde santral sinir sistemi tutulumu vardı.

Metastatik hastalığı olanlarda tanıdan enükleasyona kadar geçen süre ortalama 14,06 ay iken sistemik hastalığı olmayanlarda bu süre 10,45 ay olarak bulunmuştur ( $p > 0,05$ ).

Araştırmaya dahil edilen 262 hastanın %67,5'ine (n:177) enükleasyon gerekmişti. Bu hastaların 6'sına bilateral enükleasyon gerekmişti. Bilateral enükleasyon en son olarak 2007 yılında tek bir hastaya yapılmıştı. 362 gözden %50,5'ine (n:183) enükleasyona yapılmıştı.



**Şekil 4.9.** Enükleasyon ve hasta sayısı arasındaki ilişki

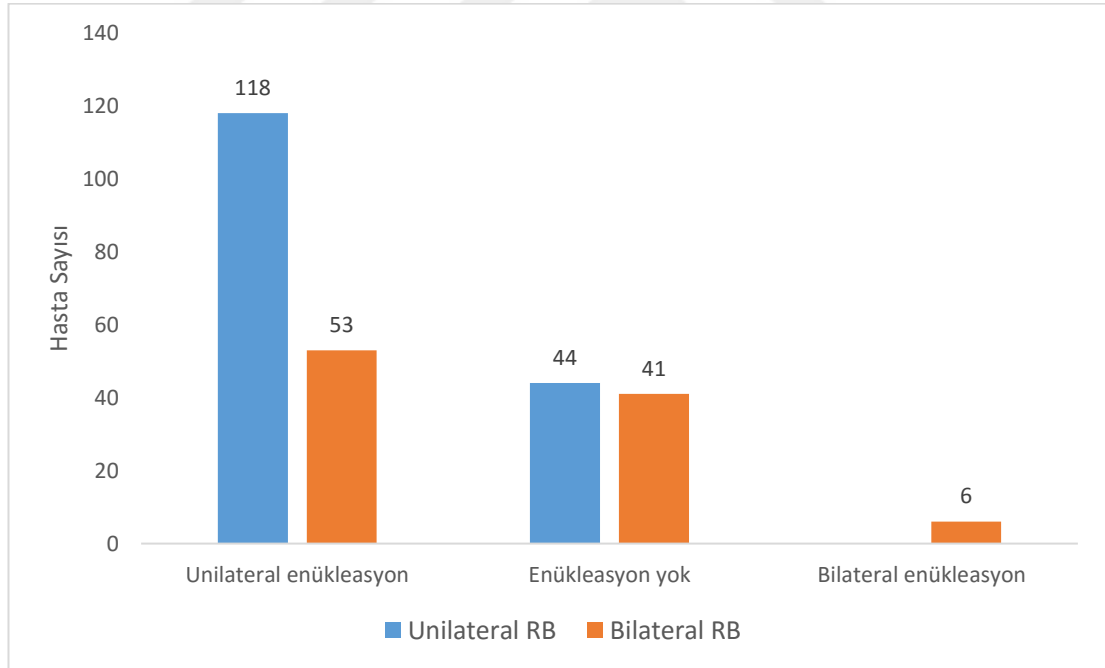


**Şekil 4.10.** Enükleasyon ve göz sayısı arasındaki ilişki

Enükleasyon yapılan tüm gözler değerlendirildiğinde tanıdan enükleasyona kadar geçen zaman ortalama  $10,7 \pm 22,1$  ay, ortanca 2 ay idi (Min:1 ay-Maks:207 ay). Tanıdan enükleasyona kadar geçen zaman sadece 1 hastada 207 aydı ve bu hastada tedaviden 202 ay sonra nüks gelişmesi üzerine enükleasyon uygulanmıştı. Çalışmaya

dahil edilen gözlerin %25,4'üne (n:92) tanı konulduktan sonraki ilk 1 ay içerisinde enükleasyon uygulanmıştı. Tanı anında enükleasyon yapılmayan 270 gözün %33,7'si (n:91) ise izlemde enükleasyon gerektirmişti. Bu hastalarda en sık enükleasyon nedenleri tedavi sırasında gelişen tümör nüksleri, total retina dekolmanı, vitreus kanamasıydı.

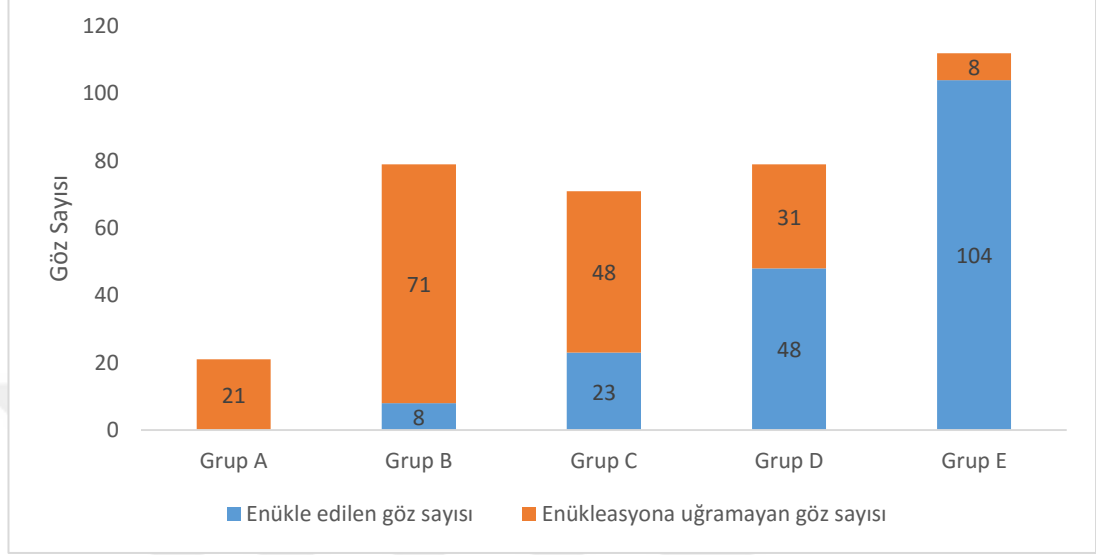
Çalışmaya dahil edilen 262 hastanın %61,8'i (n:162) unilateral retinoblastoma, %38,2'si (n:100) bilateral retinoblastoma tanısı ile izlenmekteydi. Unilateral RB tanısı alan hastaların %72,8'ine (n:118), bilateral RB tanısı alan hastaların %59'una (n:59) (%53 unilateral, %6 bilateral) enükleasyon uygulanmıştı. Toplamda enükleasyon yapılan hastaların %66,7'i unilateral tutulumu olan hastalar, %33,3'i bilateral tutulumu olan hastalardı. Unilateral tutulumu olan hastalarda enükleasyona kadar geçen süre  $7,6 \pm 21,5$  ay, bilateral tutulumu olanlarda  $16,3 \pm 23,0$  aydı. Unilateral tutulumu olan hastalarda enükleasyon bilateral tutulumu olan hastalara göre daha erken uygulanmıştı ( $p < 0,05$ ).



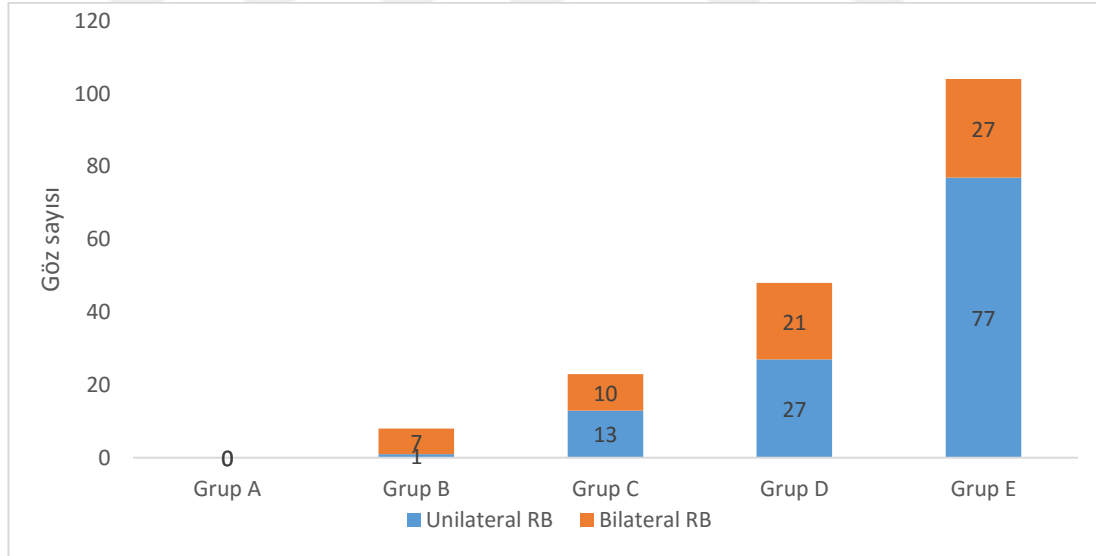
**Şekil 4.11.** Hastalık tutulumu ve enükleasyon ilişkisi

Enükleasyona giden gözlerin tanı anındaki evrelerine bakıldığında; Grup A'da enükleasyon yapılan göz yoktu. Grup B'de tanı alan gözlerin %10,1'ine (n:8) enükleasyon yapılmıştı. Bu hastaların 7'si bilateral RB tanısı, 1'i unilateral RB tanısı ile izlenmekteydi. Bilateral RB tanısı olan 4 hastaya bilateral enükleasyon

uygulanmıştı. Bu hastaların hepsinde enükleasyon nedeni tanıdan en az 1 yıl sonra meydana gelen nükstü. Grup C’de tanı alan gözlerin %32,3’ü, Grup D’de tanı alan gözlerin %60,7’si, Grup E’de tanı alan gözlerin %92,9’u enükle edilmişti.



**Şekil 4.12.** Enükleasyon ve evre ilişkisi



**Şekil 4.13.** Enükleasyona giden gözlerde evreler ve hastalık tutulumu ilişkisi

Enükleasyon uygulanana kadar geçen süre Grup B gözlerde ortalama  $25,37 \pm 21,51$  ay, Grup C gözlerde ortalama  $32,04 \pm 27,15$  ay, Grup D gözlerde  $17,10 \pm 31,09$  ay, Grup E gözlerde ortalama  $1,98 \pm 5,04$  ay olarak görüldü (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Evrelere göre enükleasyona gidiş zamanı

Evre	Ortalama (ay)	SS	Ortanca (ay)	Min-Maks (ay)
Grup B	25,37	21,51	15	1-61
Grup C	32,04	27,15	24	2-126
Grup D	17,10	31,09	8	1-207
Grup E	1,98	5,04	1	1-38

Hastalar tanı aylarına göre 12 ay ve öncesinde tanı alanlar ile 12 aydan sonra tanı alanlar olarak kategorize edildiğinde; 262 hastanın %51,1'i (n:134) 12 ay ve öncesinde, %48,9'u (n:128) 12 ay sonrasında tanı almıştı. 12 ay öncesinde tanı alan hastaların %49,5'i (n:65) unilateral RB, %51,5'i (n:69) bilateral RB tanısı ile izlenmekteydi. 12 ay ve öncesinde tanı olan hastaların %54,5'üne (n:73) enükleasyon yapılmıştı. 12 ay ve öncesinde tanı alan toplam 203 gözün %37,9'u (n:77) enükleasyona gitmişti. 12 ay sonrasında tanı alan hastaların %75,8'i (n:97) unilateral RB, %24,2'si (n:31) bilateral RB tanısı ile izlenmekteydi. 12 ay sonrasında tanı alan hastaların %65,4'üne (n:104), 12 ay sonrasında tanı alan toplam 159 gözün %66,7'si (n:106) enükleasyona gitmişti (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Tanı yaşı ve enükleasyon ilişkisi

Tanı yaşı	Hasta sayısı (n)	Göz Sayısı (n)	Enükleasyon yapılan hasta sayısı (n)	Enükleasyon yapılan göz sayısı (n-%)
≤12 ay	134	203	73	77 (37,9)
>12 ay	128	159	104	106 (66,7)

Enükleasyona kadar geçen süre 12 ay ve öncesinde tanı alan hastalarda ortalama 17,32±28,9 ay, 12 aydan sonra tanı alan hastalarda ortalama 5,97±14,67 aydı. 12 aydan önce tanı alan hastalarda enükleasyona kadar geçen sürenin diğer hastalara göre daha uzun olduğu görüldü (p<0,05).

Enükleasyon yapılan 183 gözün %12,5'inde (n:23) sklera invazyonu, %14,2'sinde (n:26) koroid invazyonu, %2,7'sinde (n:5) cerrahi sınır invazyonu vardı. Bu gözlerin %26,8'inde (n:47) optik sinir tutulumu görülmüştü ve optik sinir tutulumu olan gözlerin %14,9'unda (n:7) retrolaminer optik sinire invazyon vardı.

Çalışmaya dahil edilen hastalara enükleasyon dışında uygulanan diğer tedavi yöntemleri; sistemik kemoterapi, radyoterapi, lokal tedaviler ise; kriyoterapi, termoterapi, episkleral brakiterapi, intravitreal kemoterapi ve intraarteriyel kemoterapi idi. Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Buna göre hastalara en sık uygulanan tedavi yöntemleri enükleasyon, sistemik kemoterapi ve lokal tedavilerden kriyoterapi ve termoterapidir.

**Tablo 4.9.** Hastalara uygulanan tedaviler

Tedavi Yöntemi	Hasta sayısı (n)	Göz Sayısı (n)
Enükleasyon	177	183
Sistemik Kemoterapi	202	301
Radyoterapi	38	42
Episkleral Brakiterapi	14	14
Kriyoterapi	126	175
Termoterapi	104	138
İntravitreal kemoterapi	19	21
İntraarteriyel kemoterapi	37	42

Bazı hastalara sadece enükleasyon, sadece sistemik kemoterapi ya da sadece lokal tedaviler uygulanmasına rağmen, bazı hastalara bu tedaviler kombine olarak uygulanmıştı (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10.** Hastalara uygulanan izole ve kombine tedavi dağılımları

Tedavi Yöntemi	Hasta Sayısı (n)
Enükleasyon	53
Sistemik Kemoterapi (SKT)	13
Lokal tedavi	4
Tedavisiz (Spontan Regresyon)	2
Enükleasyon + SKT	34
Enükleasyon + Lokal tedavi	1
Enükleasyon + SKT + RT	5
Enükleasyon + SKT + Lokal Tedavi	57
Enükleasyon + SKT + RT + Lokal Tedavi	27
SKT + RT	1
SKT + Lokal tedavi	53
SKT + RT + Lokal Tedaviler	12
Lokal tedaviler: Kriyoterapi, termoterapi, brakiterapi, intraarteriyel KT, intravitreal KT	
SKT: Sistemik kemoterapi, RT: Radyoterapi	

Çalışmaya dahil edilen 262 hastanın 177'sine enükleasyon uygulanmıştı. Bu hastaların %30'una (n:53) direkt enükleasyon, 1 hastaya lokal tedavi sonrası enükleasyon uygulanmıştı. Geri kalan %69,5 (n:123) hastaya sistemik kemoterapi verilmişti. Sistemik kemoterapi verilen hastaların %22'sine (n:27) hem enükleasyon öncesi hem enükleasyon sonrası kemoterapi verilirken, %44,7'sine (n:55) enükleasyon öncesi, %33,3'üne (n:41) enükleasyon sonrası KT verilmişti.

Enükleasyon uygulanmayan 85 hastanın %93'üne (n:79) sistemik kemoterapi verilmişken, 4 hastaya lokal tedaviler uygulanmış, 2 hasta ise hiçbir tedavi almamıştı.

202 hasta sistemik kemoterapi almıştı. Sistemik KT almayan 60 hastanın 54'üne unilateral enükleasyon uygulanmıştı. Geri kalan 4 hasta lokal tedaviler uygulanırken, 2 hastaya spontan regresyon nedeni ile hiçbir tedavi almamıştı. Sistemik kemoterapi protokollerinden hastalara en sık uygulanan kemoterapi protokolü VEC idi, bazı hastalara ICE protokolü uygulanmıştı.

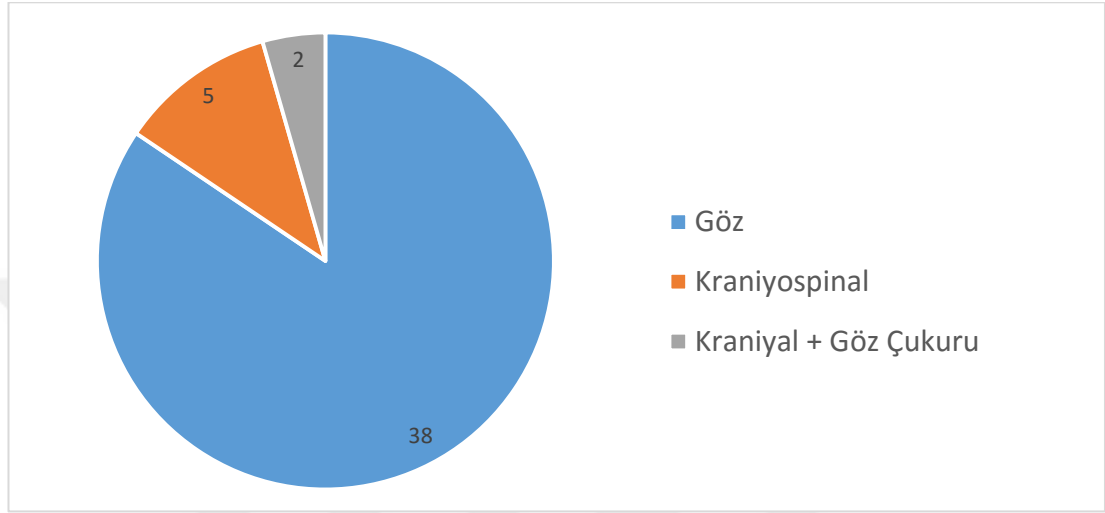
Hastalardan 194'üne VEC kemoterapisi uygulanmıştı. Bu hastaların %64,4'üne (n:125) 6 kür VEC, geri kalan %35,6 hastaya 1-12 kür arasında VEC kemoterapisi uygulanmıştı. Hastalardan 24'üne ICE kemoterapisi uygulanmıştı. Bu hastaların %58,3'ü (n:14) 4 kür ICE kemoterapisi almışken, geri kalan %41,7'sine ise 1-6 kür arasında ICE kemoterapisi verilmişti. Hem VEC hem ICE kemoterapisi uygulanan hastalar kemoterapi verilen hastaların %7,9'unu (n:16) oluşturuyordu. Bu iki protokol dışında bazı hastalara en sık siklofosfamid olmak üzere ise topotekan ve doksorubisin gibi kemoterapötik ilaçlar kullanılmıştı. Sistemik kemoterapi uygulanan hastalara verilen kemoterapilerin dağılımı Tablo 4.11'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.11.** Hastalara uygulanan sistemik kemoterapilerin dağılımı

Kemoterapi	Hasta Sayısı (n)	Göz Sayısı (n)	Enükle Edilen Göz Sayısı (n)
VEC	169	249	129
VEC + ICE	16	26	18
VEC + Diğer	7	11	4
ICE	6	8	4
VEC + ICE + Diğer	2	4	4
ICE + Diğer	1	1	1
Diğer	1	2	1
Toplam	202	301	161

(VEC: Vinkristin, Etoposid, Karboplatin, ICE: İfosfamid, Karboplatin, Etoposid, Diğer: Siklofosfamid, Doksorubisin, Topotekan)

Çalışmaya dahil edilen hastaların %17,1'ine (n:45) hastaya RT uygulanmıştı. Bu olgulardan 34'ü unilateral RB, 4'ü bilateral RB tanısı ile izlenmekteydi. Geri kalan 7 hastaya ise sistemik tutulum nedeni ile kraniyal ve kraniyospinal RT uygulanmıştı. Bu hastalardan 5'ine kraniyospinal RT, 2'sine ise enükleasyon sonrası göz çukuruna ve kraniyal bölgeye RT uygulanmıştı (Şekil 4.14).



**Şekil 4.14.** Radyoterapi uygulanan hastaların dağılımı

Hastalardan 154'üne göz hastalıkları ve girişimsel radyoloji bilim dalları tarafından lokal tedaviler uygulandı. Hastalardan 19'una intravitreal kemoterapi uygulanmıştı. İntravitreal tedavi yapılan 11 hastaya sadece melfelan, 6 hastaya melfelan ve topotekan, diğer 2 hastadan birine ranibizumab, diğerine bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştı. Hastalardan 37'sine intraarteriyel kemoterapi uygulanmıştı. İntraarteriyel tedavi uygulanan 32 hastaya sadece melfelan, 5 hastaya melfelan ve topotekan tedavisi kombine olarak uygulanmıştı.

Hastaların %48'ine (n:126) kriyoterapi uygulanmıştı. Kriyoterapi uygulanan gözler çalışmaya dahil edilen gözlerin %48,3'ünü (n:175) oluşturuyordu. Bu hastalardan 71'ine, tutulan gözlerin ise 77'sine enükleasyon gerekmişti. Hastaların %39,6'sına (n:104) termoterapi uygulanmıştı. Termoterapi uygulanan gözler çalışmaya dahil edilen gözlerin %38,6'sını (n:140) oluşturuyordu. Bu hastalardan 60'ına, tutulan gözlerin ise 66'sına enükleasyon gerekmişti. Hastaların %5,3'üne (n:14) episkleral brakiterapi uygulanmıştı. Episkleral brakiterapi uygulanan gözler çalışmaya dahil edilen gözlerin %3,8'ini (n:14) oluşturuyordu. Bu hastalardan 10'una, tutulan gözlerden 11'ine enükleasyon gerekmişti.

Kriyoterapi, termoterapi ve episkleral brakiterapi uygulanan 147 hastada toplam göz sayısı 203'tü. Bu 3 tedavi yöntemi ile birlikte gözlerin %57,2'si (n:116) enükleasyon gerektirmemişti. Bu tedavilerin kombine uygulandığı 147 hastanın %53,7'si (n:79) ileri evre hastalığa (Grup D + Grup E) sahipti. İleri evre hastalığı olan bu hastaların %70,9'i (n:56) bilateral RB, %29,1'i (n:23) unilateral RB tanısı ile izlenmekteydi. Bu 3 tedavi modalitesinin uygulandığı ileri evre hastalıklı göz sayısı 135 ve enükleasyona giden göz sayısı ise 63'tü. Bu tedavilerle ileri evrede tanı alan %53,3 (n:72) gözde enükleasyon engellenmişti.

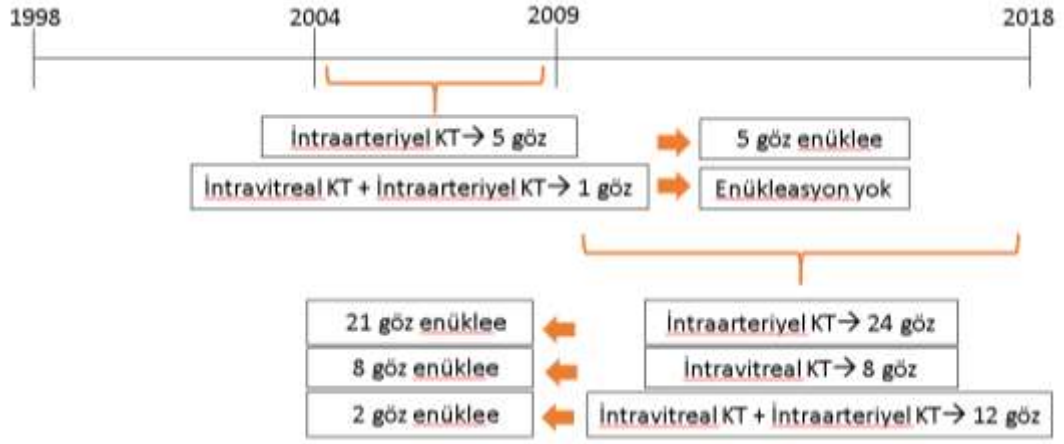
Hastaların %7,2'sine (n:19) intravitreal KT uygulanmıştı. Bu hastaların 5'i unilateral RB, 14'ü bilateral RB tanısı ile izleniyordu. Tedavi toplamda 21 göze uygulandı. Bu 21 gözden 11'ine enükleasyon yapıldı. Bu tedavinin uygulandığı gözlerin %47,6'sında enükleasyona engellenmişti. Hastaların %14,1'ine (n:37) intraarteriyel kemoterapi uygulandı. Bu hastaların 12'si unilateral RB, 25'i bilateral RB tanısı ile izleniyordu. Tedavi toplamda 42 göze uygulandı ve bu gözlerden 28'ine enükleasyon yapıldı. Bu tedavinin uygulandığı gözlerin %33,3'ünde enükleasyon engellenmişti.

Hastalara uygulanan lokal tedavilerin dağılımı Tablo 4.12'de gösterilmiştir.

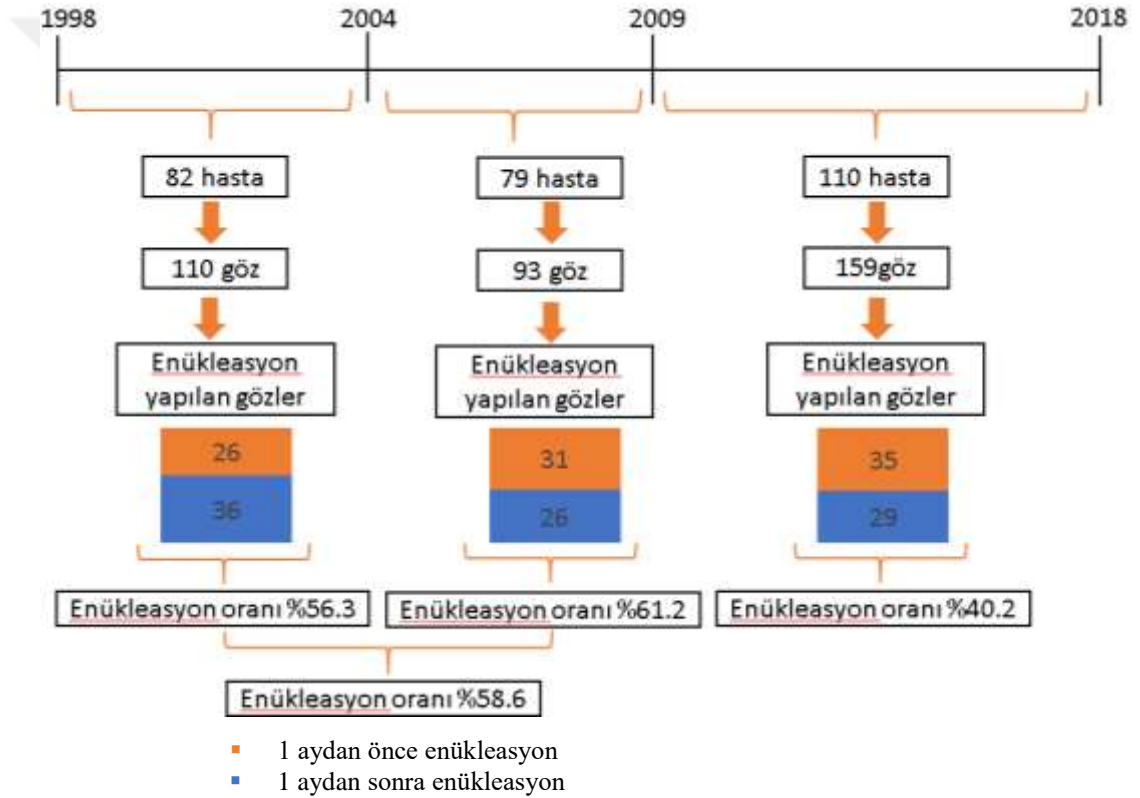
**Tablo 4.12.** Hastalara uygulanan lokal tedavilerin dağılımı

Lokal Tedaviler	Hasta Sayısı (n)	Göz Sayısı (n)	Enükle edilen göz sayısı (n)
Kriyoterapi	126	175	77
Termoterapi	104	140	66
Episkleral Brakiterapi	14	14	11
Toplam Lokal Tedavi	147	203	87
<b>Lokal Kemoterapi</b>			
İntravitreal KT	19	21	11
İntraarteriyel KT	37	42	28

Merkezimizde intraarteriyel KT 2004 yılından sonra, intravitreal KT ise 2005'te uygulanan bir hasta dışında esas olarak 2009 yılından sonra kullanılmaya başlanmıştı. Uygulanan tedaviler ve enükleasyon oranları Şekil 4.15 ve 4.16'da gösterilmiştir.



Şekil 4.15. İntraarteriyel ve intravitreal KT kullanımı ve enükleasyon ilişkisi



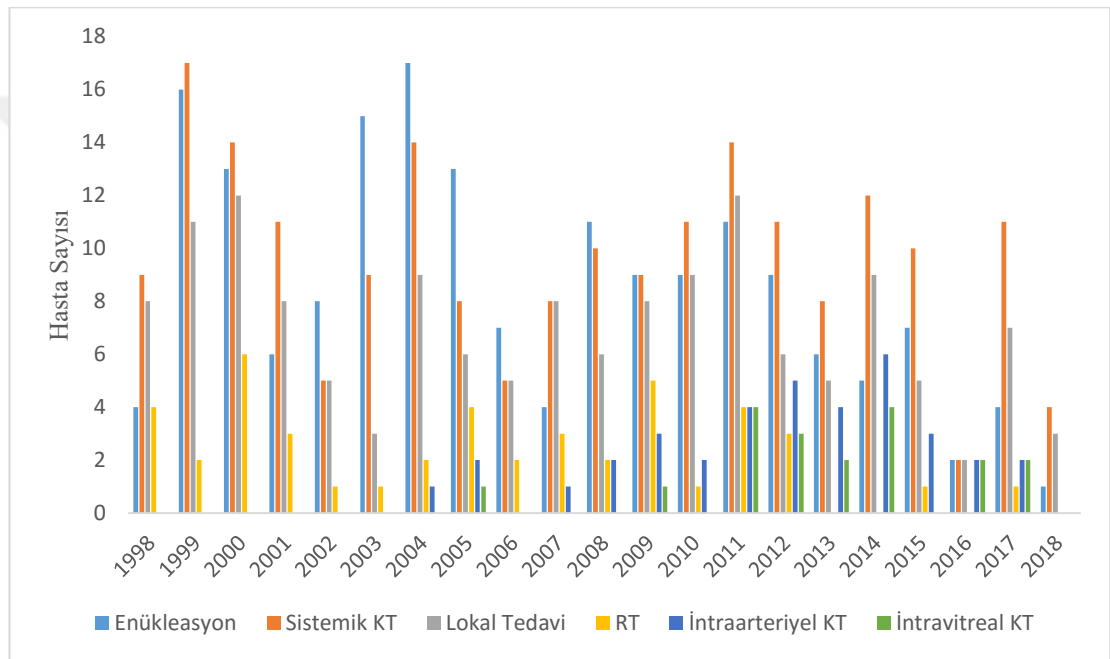
Şekil 4.16. Yıllar içinde enükleasyon oranlarındaki değişim

4 hastaya kemik iliği transplantasyonu uygulanmıştır. Bu hastalardan sadece biri tedavi sürecinde kaybedildi. Transplantasyon yapılan diğer hastalar ortalama  $52,3 \pm 2,1$  ay süresince takip edildi.

Hastalardan %16,4'ünde (n:43) yan etki görüldü. En sık görülen yan etki %46,5 (n:20) hastada görülen katarakttı. Bunu sırasıyla koryoretinal atrofi, radyasyon retinopatisi izledi. 2 hastada radyoterapiye bağlı hipotiroidi gelişti. 2 hastada sistemik

kemoterapiye sekonder immünglobulin düşüklüğü gelişti ve bu hastalara tedavi süresince IVIg desteği verildi. 2 hastada tedaviye sekonder kanser gelişimi görüldü. Sekonder kanser gelişen hastaların ikisi de RT uygulanan hastalardı. Bunlardan bir tanesinde RT'den 5 yıl sonra gözde rabdomiyosarkom, diğesinde ise RT'den 7 yıl sonra gözde küçük yuvarak hücreli tümör gelişti. Sadece 1 hastada ise sistemik kemoterapiye sekonder işitme kaybı gelişti.

Hastalara uygulanan tedavilerin yıllar içindeki dağılımı Şekil 4.17'de gösterilmiştir.



Şekil 4.17. Hastalara uygulanan tedavilerin yıllara göre dağılımı

Hastalar ortalama  $68,56 \pm 53,73$  ay (ortanca:57,5 min-maks:6-260) boyunca takiplerine düzenli gelmişti. Hastalık tutulumu unilateral veya bilateral olan hastalardaki takip sürelerini benzerdi ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastalık tutulumuna göre hastaların takip sürelerinin dağılımı

	Ortalama (ay)	SS	Ortanca (ay)	Min-Maks (ay)
Tüm hastalar	68,56	53,73	57,5	6-260
Unilateral RB	62,81	53,05	49	6-255
Bilateral RB	77,89	53,77	71,5	6-260

Enükleasyon uygulanan hastalardan, 1 aydan önce enükleasyon yapılanlarda ortalama takip süresi  $63,9 \pm 56,3$  ay, 1 aydan sonra enükleasyon yapılan hastalarda ortalama takip süresi  $80 \pm 51,4$  aydı. 1 aydan önce enükleasyon yapılan hastaların takip süresinin diğer hastalara göre daha az olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).

Takip edilen hastalardan 2004 yılı sonrasında tanı alan 180 hastadan sadece 13'ü kaybedildi. Son 14 yılda genel sağkalım oranı %92,7 olarak bulundu (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Sağkalım oranları

## 5. TARTIŞMA

Retinoblastoma çocukluk çağının en sık görülen göz içi malign tümörüdür. Yaşamın ilk yılında ortaya çıkan kanserlerin %10-15'ini oluşturur (1,2,3). Kendine özgü tanı ve tedavi çeşitliliği bulunan bu tümörü tanımak ve yıllar içerisindeki seyrini gözlemek uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi ve olgunlaştırılması açısından önemlidir.

Retinoblastoma cinsiyete göre farklılık göstermez. Çalışmamızda da erkek/kadın oranının 1.2 olduğu görülmüştür. Hastalar lateralite açısından değerlendirildiğinde unilateral olguların (%62), bilateral olgulardan (%38) yaklaşık 2 kat daha sık görülmesi hem ülkemiz, hem de dünya verileri ile uyumlu bulunmuştur (13, 50, 144-146).

Hastalarımızdan bilateral RB tanısı olanlarda %3 oranında intrakraniyal orta hat primitif nöroektodermal tümör görülmüş ve bu hastalar trilateral RB tanısı almıştır. Bu verinin De Jong ve arkadaşlarının 23 retinoblastoma kohortunu dahil ettiği metaanalizdeki %5,3 oranı ile benzer olduğu görülmüştür (147).

RB erken yaşlarda görülen bir tümördür. Olguların %95'i 5 yaşından önce tanı alır (13). Ortalama tanı yaşı 18-20 aydır; bilateral hastalığı olan çocuklar için ortalama tanı yaşı 12 ay, unilateral hastalığı olan çocuklar için ortalama tanı yaşı 24 aydır. Çalışmamızda unilateral olguların tanı yaşı ortalama 22,7 ay, bilateral olguların tanı yaşı ortalama 14 ay olmak üzere tüm hastalarda tanı yaşı ortalama 19,39 ay olarak bulunmuştur. Bilateral tutulumu olan hastaların tanı alma yaşı, unilateral tutulumu olan hastalara göre daha küçük saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Gallie ve arkadaşları Kanada'da yaptıkları çalışmada ortalama tanı yaşını 27 ay, unilateral RB için 18 ay ve bilateral RB için 15 ay olarak bulmuşken (148), Nyamori ve arkadaşları Kenya'da yaptıkları bir çalışmada ortalama tanı yaşını unilateral RB için 36 ay, bilateral RB için 25 ay olarak bulmuştur (149). Balmer ve arkadaşları ise unilateral RB için tanı yaşını ortalama 24 ay ve bilateral RB için 7 ay olarak bulmuştur (42). Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında Günalp ve arkadaşları 1994-1999 yılları arasında yayınladıkları çalışmada ortalama tanı yaşını 26 ay olarak bulmuş, Özdemir ve arkadaşları 1996-2003 yılları arasında analiz ettikleri ve 2007'de yayınladıkları çalışmada bu süreyi 18 ay olarak saptamışlardır (50, 144).

Hastalar 12 ay ve öncesi ile 12 ay sonrası tanı alanlar şeklinde iki farklı grupta kategorize edildiğinde hastaların %51,1'i, 12 ay ve öncesinde, %48,9'u 12 ay sonrasında tanı almışlardır. On iki aydan önce tanı alan hastalarda bilateral retinoblastoma oranı %69 iken, unilateral retinoblastoma oranı %31 olarak görülmüştür. On iki ay ve öncesinde tanı alan hastalarda bilateral tutulumu olanlar unilateral tutulumu olanlardan daha sık gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Araştırmaya dahil edilen hastaların %12'sinde ailede retinoblastoma öyküsü olduğu görülmüştür. Aile öyküsü olan bu hastaların göz tutulumlarına göre dağılımlarına bakıldığında bunların %25'inde unilateral tutulum, %75'inde bilateral tutulum görülmüştür. Aile öyküsü ile tutulum arasındaki ilişki incelendiğinde ise hastaların ailesinde RB olanlarda bilateral tutulum, unilateral tutulumla göre daha sık gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Aile öyküsü bulunan ve bulunmayan hastalar tanı alma yaşına göre değerlendirildiğinde ailede RB öyküsü olan hastaların ortalama tanı yaşı 9,4 ay iken, ailede RB öyküsü olmayan hastaların ortalama tanı yaşı 20,7 ay olarak görülmüştür. Ailede RB öyküsü olan hastaların daha erken tanı aldığı görülmüştür ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlar literatür verileri ile uyumlu olarak 1 yaşından önce görülen vakaların genellikle bilateral ve ailevi olgular olduğunu desteklemektedir (10,16). Bu sonuçlar doğrultusunda ailesinde RB öyküsü olan asemptomatik hastalarda yapılacak göz taramaları ile erken tanı şansının artacağı düşünülmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların anne ve baba yaşlarına bakıldığında anne yaşı ortalama 27,8 yıl, baba yaşı ortalama 31,4 yıl olarak görülmüştür. Ailede retinoblastoma öyküsü olan hastalarla olmayanlar karşılaştırıldığında anne ve baba yaşları arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Sivakumaran ve arkadaşlarının Hindistanda yaptığı bir çalışmada sporadik bilateral olguların ortalama baba yaşının sporadik tek taraflı olgularinkinden daha yüksek olduğu görülmüştür (150). DerKinderen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise anne ve baba yaşının yüksek olmasının sporadik kalıtsal retinoblastoma için önemli risk faktörü olduğu görülmüştür (151). Bizim çalışmamızda ise tüm hastalarda ileri genetik inceleme yapılmadığından böyle bir sonuç ortaya konulamamıştır.

Retinoblastomada ilk farkedilen bulgu sıklıkla lökokori olup bunu strabismus izlemektedir (7, 15, 42). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak hastaların ilk farkedilen bulgusu en sık lökokori (%58) olarak bulunmuştur. Diğer bulgular ise

sırası ile strabismus (%27,9), orbital inflamasyon (%4,2), görme kaybı (%3,4) ve proptozis (%2) olarak görülmüştür.

Çalışmamızda semptomlar farkedildikten sonra ilk başvurunun hastaların %53,8'inde göz doktoruna, %29,4'ü çocuk doktoruna, %16,8'i pratisyen doktora olduğu dikkat çekmiştir. Bulgulara göre ise lökokorisi olan hastaların %44,7'si, strabismus olan hastaların %65,8'i, görme kaybı olan hastaların tamamı, orbital inflamasyon bulgusu olan hastaların %54,5'i, semptomu olmayan hastaların %75'i göz doktoruna başvuru yapmıştır. Tüm bulgularda en sık başvuru göz doktoruna yapılmışken, proptozisi olan hastalarda %60 oranında çocuk doktoru başvuru dikkat çekmiştir. Bu durum bu olguların sosyoekonomik durumları ve hastaneye ulaşım şartları ile ilgili olabilir. Semptomu olmayan hastalarda %75 oranında göz doktoru başvurusu nedeni bu olguların çoğunda aile öyküsünün bulunması ile ilişkilendirilmiştir. Pratisyen hekim başvuruları ise en sık Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yapılmıştır. Bunun da bu bölgelerde çalışan uzman hekim sayısının azlığı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların ikamet ettikleri coğrafi bölgelere bakıldığında; hastaların %25,6'sı İç Anadolu Bölgesinde, %11,5'i Doğu Anadolu Bölgesinde, %13'ü Güneydoğu Anadolu Bölgesinde, %8,8'i Marmara Bölgesinde, %13,4'ü Ege Bölgesinde, %13'ü Akdeniz Bölgesinde, %11,1'i Karadeniz Bölgesinde, %3,8'i ise yurt dışında ikamet ettiği görülmüştür. Ülkenin her bölgesinden yapılan başvurular merkezimizin göz, pediatrik onkoloji, radyoloji ve girişimsel radyoloji bölümlerini içeren 4. basamak bir hastane olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu hastalardan sadece Marmara Bölgesi, Ege Bölgesinde ve yurtdışında ikamet eden hastalarda erken evrelerde başvuru, geç evrelere göre daha sık iken, diğer bölgelerde genellikle geç evrelerde hastalar tanı almıştır. Bunun sebebinin ise bu bölgelerin ülke genelindeki sosyoekonomik gelişmişlik ve eğitim oranları ile uyumlu olduğu düşünülmüştür.

Sosyoekonomik olarak gelişmiş ülkelerde RB'li çocuklar genellikle erken evrelerde tanı alırken gelişmekte olan ülkelerde tanı genellikle ileri göz içi evre, ekstraoküler hastalık ya da metastatik hastalık sırasında konabilmektedir. Gelişmekte olan bir ülke profili çizen Türkiye'de de RB olguları ileri evrelerde tanı almaktadır (63,145). Çalışmamızda enükleer gözlerin IRCB'ye göre %6'sının Grup A, %22'sinin

Grup B, %19'unun Grup C, %22'sinin Grup D ve %31'inin Grup E olduğu görülmüştür. Bu bulgular İran ve Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur (152, 153). Gao ve arkadaşlarının gelişmiş bir ülke olan Çinde yaptıkları bir çalışmada ise hastaların %64,3'ü Grup E, %25,4'ü Grup D olarak bulunmuştur. Bu çalışmada hastaların ileri evrede tanı alması, Çin'de yaşayan farklı etnik kökenler ve onların düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeylerine, hastaneye ulaşım zorluklarına bağlanmıştır (154).

Çalışmamızda Grup A gözlerin tamamı, Grup B gözlerin de %84'ünün (N:66) bilateral tutulumu olan vakalardan oluştuğu görülmüştür. Bilateral tutulumu olan hastaların ICRB'ye göre daha erken evrede tanı aldıkları saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Tümör yayılımları incelendiğinde çalışmamızda unilateral tutulumu olan hastaların %72,8'i, bilateral tutulumu olan hastaların ise %36,5'i ileri evrelerde tanı aldıkları görülmüştür. Bilateral olgularda aile öyküsü olmasa bile daha erken evrelerde tanı aldıkları bildirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları literatür sonuçlarını destekler niteliktedir (9,21).

Çalışmamızda tanı sırasında ekstraoküler tutulumu ve metastatik yayılımı (sistemik tutulum) olan hastalar, tüm hastaların %10,3'ünü oluşturmaktadır. Bu hastaların ortalama tanı yaşı 27,8 ay iken intraoküler hastalığı olan hastalarda ortalama tanı yaşı 18,7 ay olarak saptanmıştır. Ülkemiz ve dünya verilerine bakıldığında ekstraoküler vakaların tanı yaşının, genel tanı yaşına göre daha ileri olduğu bildirilmektedir. Ekstraoküler vakalarda Gündüz ve arkadaşları tanı yaşını 45 ay, Antonelli ve arkadaşları bu süreyi 33 ay, Dunkel ve arkadaşları 38 ay olarak bulmuştur (63, 155, 156). İntraoküler tutulumu olan ve sistemik tutulumu olan hastalar tanı yaşı açısından karşılaştırdığında sistemik tutulumu olan hastaların 27,8 ayda tanı aldıklarını ve iki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ). Özdemir ve arkadaşlarının çalışmasında metastatik hastaların tanı yaşı (24 ay), metastatik olmayanların tanı yaşına (12,5 ay) göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur (50).

Ekstraoküler ve metastatik tutulumu bakıldığında ise Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde ekstraoküler hastalıkla gelme oranları %30 gibi yüksek değerlerde iken bizim çalışmamızda bu oran %10,3 saptanmıştır (146). Ülkemizde yapılan çalışmalardan Özdemir ve arkadaşları ise bu oranı %23 olarak saptamıştır (50). Amerika ve gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda elde edilen %5 (157) gibi

oranlarla karşılaştırıldığında ise bu tümörün erken tanı alması hala ülkemizde çözülmesi gereken bir sorun olarak görülmektedir. Son yıllarda tıp fakültelerinde verilen eğitim ile doktorların lökokoriye farkındalığının artması ve kırmızı refle testinin öneminin vurgulanıp yaygın kullanılması ile ülkemizde de ekstraoküler evrede tanı alan hasta oranının belirgin azaldığı düşünülmektedir. Ancak merkezimize başvurmuş sonrasında takiplerine gelmemiş ya da dosya kayıtlarında güvenilir verilere ulaşılamamış hastaların araştırmaya dahil edilmemesi nedeni ile ekstraoküler hastalık oranları daha az bulunmuş olabilir.

Tüm hastaların %6,8'ini metastatik hastaların oluşturduğu, bu hastaların %72'sine izlem süresinde enükleasyon uygulandığı görülmüştür. Metastatik hastalığı olanlarda hastalarda tanıdan enükleasyona kadar geçen süre ortalama 14,06 ay iken sistemik tutulumu olmayan hastalarda enükleasyona kadar geçen süre 10,45 ay olarak bulunmuştur ( $p>0.05$ ). Özdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise metastatik olgularda enükleasyon zamanı ortalama 52 ay, metastatik olmayanlarda enükleasyon zamanı ortalama 28 ay olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (50).

Çalışmamızdaki hastaların %61,8'ini unilateral retinoblastoma, %38,2'sini bilateral retinoblastoma tanımlı hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %67,5'ine enükleasyon uygulanmıştı. Unilateral RB tanısı ile izlenen hastalar enükleasyon yapılan hastaların %66,7'sini oluştururken, bilateral RB tanısı ile izlenen hastalar enükleasyon yapılan hastaların %33,3'ünü oluşturmaktaydı ( $p<0.05$ ). Bu literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da tek taraflı ve ileri evre olgularda gözün koruma şansının düşük olması nedeni ile enükleasyon oranlarının unilateral olgularda bilateral olgulara göre yüksek olduğu görülmüştür (9, 42, 139).

Çalışmamızda enükleasyon yapılan tüm gözler değerlendirildiğinde tanıdan enükleasyona kadar geçen zaman ortalama süre  $10,7\pm 22,1$  ay olarak bulunmuştur. Bu gözlerden %25,4'üne (N:92) tanı konulduktan sonraki ilk 1 ay içerisinde enükleasyon uygulanmıştır. Tanı anında enükleasyon yapılmayan gözlerin (N:270) %33,7'si ise izlemde enükleasyon gerektirmiştir ve en sık enükleasyon nedenleri tedavi sırasında gelişen tümör nüksleri, total retina dekolmanı, vitreus kanaması olarak görülmüştür.

Çalışmamızda enükleasyona giden gözlerin tanı anındaki evrelemesine bakıldığında; Grup A'da enükleasyona giden göz olmadığı, Grup B'de tanı alan gözlerin %10,1'ine enükleasyon uygulandığı görülmüştür. Grup C gözlerin %32,3'ü, Grup D gözlerin %60,7'si, Grup E gözlerin ise %92,9'u enükleasyon gerektirmiştir. Bu gözlerin ortalama enükleasyonlara gidiş zamanları Grup B'lerde 25,37 ay, Grup C'lerde 32,04 ay, Grup D'lerde 17,10 ay, Grup E'lerde 1,98 ay olarak görülmüştür. İleri evrelerde tanı alan hastalarda daha erken enükleasyon gerektiği sonucu ortaya çıkmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %51,1'i 12 ay ve öncesinde, %48,9'u 12 ay sonrasında tanı almıştır. 12 ay ve öncesinde tanı alan gözlerde enükleasyona kadar geçen zaman ortalama 17,3 ay iken, 12 aydan sonra tanı alan hastalarda ortalama 5,9 ay olarak görülmüştür ( $p < 0.05$ ). Bu bulguların da literatürü destekler nitelikte olduğu görülmüştür (9, 42, 139).

İntraoküler ileri evre hastalıkta güncel veriler özellikle Grup E unilateral hastalara enükleasyon ve patolojik risk sınıfına uygun tedavi önerirken, unilateral Grup D olgularda enükleasyon veya fokal tedavilerle birlikte izlem önerilmektedir. Bilateral vakalarda ise mümkün olduğunca enükleasyondan kaçınılmalı, sistemik kemoterapi ve fokal tedavilerle göz kurtarılmaya çalışılmalı, başarısız olunursa enükleasyona gidilmelidir. Merkezimizde unilateral Grup E olan hastaların %98,8'ine, bilateral Grup E olan hastaların ise %79,4'üne toplamda ise grup E olan hastaların %92,8'ine enükleasyon yapılmıştır. Sonuç olarak grup E gözlerin sistemik kemoterapi ve fokal tedaviler ile izlenmesinin göz koruma oranlarını fazla arttırmadığı görülmüştür. Aynı izlem Grup D olan hastalarda yapıldığında ise enükleasyon oranlarının sistemik kemoterapi ve fokal tedavi yöntemleri ile birlikte %60'lara indiği görülmüştür.

Hastalara uygulanan tedavi yöntemlerine bakıldığında 1990'lı yıllardan sonra sistemik kemoterapinin yaygınlaşması ve kemoredüksiyon kavramının oluşması ile birlikte merkezimizde de en sık kullanılan yöntemlerden birini kemoterapi oluşturmaktadır. Enükleasyon ise hala çoğu hasta için ilk tedavi seçeneğidir. Bunun nedeni ise gelişmekte olan ülkelerde hastaların geç evrelerde tanı alınmasıdır. 21. yüzyılda ana hedef enükleasyon oranlarının azaltılması, görme fonksiyonunun korunması ve tedavi yan etkilerinin en aza indirilmesi olmalıdır. Bu amaçla farklı tedavi seçenekleri bir arada kullanılmaktadır. Sistemik kemoterapi, radyoterapi,

kriyoterapi, termoterapi, episkleral brakiterapi, intravitreal ve intraarteriyel kemoterapötiklerin bir arada kullanımı ile bu sağlanmaya çalışılmaktadır. 1980'lerden önce %96 civarında olan enükleasyon sıklığı gelişmiş ülkelerde yıllar içerisinde %25-30'lara düşürülmüştür (85). Çalışmamızda 20 yıllık süreç içerisinde enükleasyon oranları %50,5 olarak bulunmuştur.

Ülkemizde özellikle bilateral olgularda enükleasyondan mümkün olduğunca kaçınarak göz ve görme fonksiyonunun korunması amaçlanmaktadır. 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 pek çok merkezin ön plandaki tutulumudur (158).

Sistemik kemoterapide güncel veriler doğrultusunda merkezimizde 1998 yılından itibaren VEC protokolünün ana protokol olarak kullanıldığını, bunun dışında metastatik hastalık ve histopatolojik yüksek risk faktörlerinin olduğu vakalarda ise ICE kemoterapisinin kullanıldığı saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %58,8'ine kriyoterapi, termoterapi, episkleral brakiterapi, intravitreal ve intraarteriyel kemoterapötikler uygulanmalarından herhangi biri veya bu tedavilerin kombinasyonunun yapıldığı görülmüştür. İntravitreal ve intraarteriyel KT uygulanmasını bunların dışında tuttuğumuzda hastaların %56,1'ine fokal tedaviler uygulanmıştır. Merkezimizde en sık uygulanan fokal tedavi ise %48 oranında kriyoterapidir. Bunu ikinci sıklıkla %40 oranında termoterapi izlemektedir. Tüm hastalar içerisinde sadece lokal tedavilerin uygulandığı 4 hasta bulunmaktaydı. Bu da esas olarak erken evrelerde tanı alıp sistemik tedavi verilmeyen ve sadece göz bölümü tarafından takip edilen hastalar olduğunu, tanı alan her retinoblastomanın pediatrik onkoloji bölümüne yönlendirilmediğini düşündürmüştür.

İntravitreal kemoterapinin etkin olarak kullanımı ilk olarak 1995'te Seregard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar sonrasında başlamıştır (117). Bizim merkezimizde ilk olarak 2005'te uygulandığı bir vaka dışında etkin olarak 2009 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır.

İntraarteriyel kemoterapinin modern tekniklerinin ise etkin olarak kullanımı ilk olarak Yamane ve arkadaşları tarafından 2000’li yıllarda gerçekleşmiş (109), Abramson, Gobin ve arkadaşları ise 2000’li yılların ortasında bu tekniği geliştirerek oftalmik arteriyel kemocerrahi uyguladıkları ilk hastaların sonuçlarını yayınlamışlardır (160). Bizim merkezimizde ise 2004 yılından itibaren seçili vakalarda intraarteriyel kemoterapi uygulanmaya başlamıştır.

Üçüncü düzey kanser tedavisi verilen bir merkez olmamız sebebiyle intraarteriyel kemoterapi çalışmaya dahil edilen %14,1 hastada, intravitreal tedavi ise %7,3 hastada kullanılmıştır. Bu tedavi modalitelerinin merkezimizde etkin olarak kullanıldığı yıllar baz alınacak olunursa intraarteriyel KT 2004 yılından sonra tanı alan hastaların %20,6’sına, gözlerin %16,6’sına; intravitreal tedavi ise 2009 yılından sonra tanı alan hastaların %16,2’sine gözlerin ise %13,2’sine uygulanmıştır.

Berry ve arkadaşlarının 2017’de Amerika’dan paylaştıkları verilerinde intravitreal melfelan kullandıkları Grup D hastaların 33 aylık izleminde %25 oranda enükleasyon ihtiyacı olduğunu göstermişlerdir (158). Abramson ve arkadaşlarının 2015 ve 2018’de yaptıkları çalışmada ise intraarteriyel kemoterapötiklerin kullanımı ile enükleasyon oranlarının %10-25’lere düştüğünü göstermişlerdir (112,159). Bizim çalışmamızda 2009 yılından sonra intraarteriyel ve intravitreal kemoterapötiklerin aktif kullanımı ile birlikte 1998-2009 yılları arasında %58,6 olan enükleasyon oranlarının, 2009-2018 yılları arasında %40,2’ye düştüğü görülmüştür.

Çalışmamızda 2004 yılından sonra 29 göze uygulanan intraarteriyel KT sonrasında sadece 3 gözde enükleasyon engellenmiştir. 8 göze uygulanan intravitreal KT sonrasında 8 gözün tamamına enükleasyon uygulanmıştır. İntravitreal ve intraarteriyel KT birlikte uygulandığı 13 gözden ise sadece 2 göze enükleasyon uygulanmıştır yani %84,6 oranında enükleasyon engellenmiştir. Bu da bu iki tedavi modalitesinin birlikte kullanılmasının ileri evre gözlerde enükleasyon gerekliliğini önlemede daha etkili olduğunu düşündürmüştür.

Merkezimizde hastaların %14,5’ine direkt olarak göz için %6’sına ise ekstraoküler yayılım nedeni ile olmak üzere toplamda %17,1’ine radyoterapi uygulanmıştır. Yıllar içindeki dağılımına bakıldığında 2013 yılı sonrasında (son 5 yıl)

içinde sadece 2 hastaya radyoterapi uygulanmış bunlar da ekstraoküler tutulum nedeni ile bu tedaviyi almışlardır. Yıllar içinde RT'nin yan etkileri de göz önünde bulundurularak bu tedavi modalitesi meyerini modern tedavi yöntemlerine bırakmıştır.

Merkezimizin 4. basamak bir sağlık kuruluşu olması nedeni ile 2010 yılından sonra 4 metastatik hastaya kemik iliği transplantasyonu uygulanmış, bunların bir tanesi yaygın santral sinir sistemi tutulumu nedeni ile kaybedilmiş, diğer hastalar ise hastaliksız sağkalıma kavuşmuştur.

Araştırmaya dahil edilen hastaların takip sürelerine bakıldığında hastalar ortalama  $68,56 \pm 53,73$  ay boyunca takip edilmiştir. Hastalık tutulumu unilateral veya bilateral olan hastalardaki takip sürelerinin dağılımına bakıldığında ise takip süreleri benzer görülmüştür. Enükleasyon zamanı ve takip süresi değişkenleri ele alındığında bir aydan önce enükleasyon uygulanan hastaların takip süresi, diğerlerine göre daha kısa olarak bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Bunun da bir ay ve öncesinde enükleasyon yapılan hastaların %30'unun enükleasyon öncesi veya sonrası sistemik kemoterapi almaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların sağkalım oranlarına bakıldığında çalışmamızda 2004 yılı öncesinde öncesinde tanı alan hastaların ilk 1 ay içinde enükleasyona gitme oranlarının fazla olması, takip sürelerinin daha kısa olması, takip süresince mortalite görülmemesi ve hastaların tamamına telefon ile ulaşılamaması nedeni ile sağkalım konfirme edilememiştir. Hastalardan 2004 yılı ve sonrasında tanı alanların hepsine kayıtlardan telefon ile ulaşılmıştır. 2004 yılından sonra tanı alan hastalardan sadece %7,3'ü kaybedilmiştir. Bu da son 14 yıl içerisindeki sağkalım oranının %92,7 olduğunu göstermektedir. Sağkalım açısından ülkemizde yıllar içinde önemli gelişmeler yaşanmış Günalp ve arkadaşlarının yayınladığı verilerde 3 yıllık sağkalım %82,2 iken, Özdemir ve arkadaşlarının 35 aylık takiplerinde sağkalım %90,1'e yükselmiştir (50, 144). Bizim çalışmamızda son 14 yılda sağkalımın %92,7'ye yükseldiği görülmüştür.

Enükleasyon oranlarımız hala yüksek olsa da sağkalım oranlarımız; İran, Hindistan, Nijerya gibi ülkelerden daha yüksektir. Güncel tedavilerin kullanımı yaygınlaştıkça göz korunma oranlarının ve sağkalım oranlarının daha da yüksek olacağı aşikardır.

## 6. SONUÇLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji Bilim Dalında 1998-2018 yılları arasında retinoblastoma tanısı ile izlenen 262 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, hastalara uygulanan enükleasyon ve enükleasyon dışı diğer tedaviler incelendi. Sonuçlarımız aşağıda özetlenmiştir.

1. Retinoblastoma cinsiyete göre farklılık göstermez. Bizim çalışmamızda da erkek/kadın oranı 1.2'ydi (%55 erkek, %45 kadın).
2. Retinoblastoma olgularının %63'ü 2 yaşından önce, %95'i 5 yaşından önce tanı alır. Görüldüğü ortalama yaş 18 aydır. Olguların yaklaşık %25-30'u bilateraldir. Bilateral olgularda tanı yaşı daha erkendir. Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama tanı yaşı 19,39 aydı. Hastaların %51,1 12 ay ve öncesinde tanı almışlardı. Hastaların %61,8'i unilateral retinoblastoma, %38,2'si bilateral retinoblastoma tanısı ile izlenmekteydi. Bilateral RB tanısı alan hastaların ise %3'ünde pineal bez tutulumu vardı. Unilateral tutulumu olan hastaların tanı yaşı ortalama 22,7 ay iken, bilateral tutulumu olan hastaların ortalama tanı yaşı 14,1 aydı. Yapılan çalışmalara ve literatüre bakıldığında bu bulgular literatür ile uyumluydu.
3. Ailevi RB olguları daha erken evrelerde tanı almaktadırlar ve genellikle bilateraldir. Araştırmaya dahil edilen hastaların anne, baba ve kardeşlerinde retinoblastoma (RB) öyküsüne bakıldığında %12,2'sinde retinoblastoma öyküsü vardı. Hastaların ailesinde RB olanlarda bilateral tutulum, unilateral tutulumu göre daha sık gözlenmişti. Ailede RB öyküsü olan hastaların, olmayan hastalara göre daha erken tanı aldığı görüldü ( $p<0.05$ ).
4. Hastaların anne ve babaları arasındaki akrabalık dağılımlarına bakıldığında %25,6 hastada anne ve baba arasında akrabalık vardı.

Akrabalık ve hastalık tutulumu arasındaki ilişkiyi incelendiğinde ise anlamlı bir ilişki bulunamamıştı.

5. Hastalarda ilk farkedilen bulgu literatür ile uyumlu olarak %58 hastada lökokori, %27,9 hastada strabismustu.
6. Hastaların ilk farkedilen bulgu sonrası başvurdukları doktorlara bakıldığında hastaların %53,8'i göz doktoruna, %29,4'ü çocuk doktoru, %16,8'i pratisyen hekime başvurmuştu. Pratisyen hekim başvuruları çoğunlukla Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde yapılmıştı.
7. Proptozis hariç diğer tüm bulgularda en sık başvuru doktoru, göz doktoruydu.
8. Araştırmada değerlendirilen gözler ICRB'ye göre sınıflandırıldığında %6'sı Grup A, %22'si Grup B, %19'u Grup C, %22'si Grup D ve %31'i Grup E'de tanı almıştı. Grup A, Grup B ve Grup C olanlar erken evre, Grup D ve Grup E olanlar geç evre olarak kategorize edildiğinde hastaların çoğunun geç evrelerde tanı aldığı görüldü. Bu da ülkemizin gelişmekte olan ülkeler arasında olması nedeni ile literatür ile uyumluydu.
9. 4. basamak bir sağlık kuruluşu olması nedeni ile hastanemize ülkenin her bölgesinden başvuru yapılmıştı. Marmara ve Ege bölgesinden yapılan başvurularda erken evrelerde başvuru, geç evrelere göre daha sık görüldü.
10. Grup A'da tanı alan gözlerin tamamında hastalık tutulumu bilateral iken, Grup B'de tanı alan gözlerin %84'ünde hastalık tutulumu bilateraldi. Bilateral tutulumu olan hastaların ICRB'ye göre daha erken evrelerde tanı aldıkları saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.
11. Ekstraoküler ve metastatik hastalığı olan (sistemik tutulum) hastalar araştırmaya dahil edilen tüm hastaların %10,3'ünü oluşturuyordu. Bu hastaların ortalama tanı yaşı 27,8 ay iken, intraoküler tutulumu olanlarda ortalama tanı yaşı 18,7 ay olarak saptandı. Ekstraoküler ve metastatik

hastalığı olan hastaların tanı alma yaşının, intraoküler hastalığı olanlara göre daha geç olduğu görüldü ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.

12. Çalışmaya dahil edilen gözlerin %50,5'ine enükleasyon uygulanmıştı. Toplamda enükleasyon yapılan hastaların %66,7'i unilateral tutulumu olan hastalar, %33,3'i bilateral tutulumu olan hastalardı.
13. Enükleasyona giden gözlerin tanı anındaki evrelemesine bakıldığında; Grup A'da enükleasyon uygulanan göz yoktu. Grup B'de tanı alan gözlerin %10,1'i tedavi sonrası gelişen nüks nedeni ile enükleasyona gitmişti. Grup C'de tanı alan hastaların %32,3'ü, Grup D'de tanı alan hastaların %60,7'si, Grup E'de tanı alan hastaların %92,9'u enükleee edilmişti.
14. Çalışmaya dahil edilen hastalara enükleasyon dışında uygulanan tedavi yöntemleri; sistemik kemoterapi, radyoterapi, kriyoterapi, termoterapi, episkleral brakiterapi, intravitreal kemoterapi ve intraarteriyel kemoterapiydi. Hastalarda %67,5'ine enükleasyon yapılmıştı. %77'sine sistemik kemoterapi, %48'ine kriyoterapi, %39,6'sına termoterapi, %5,3'üne episkleral brakiterapi, %7,2'sine intravitreal kemoterapi ve %14,1'ine intraarteriyel kemoterapi uygulanmıştı.
15. Uygulanan lokal tedaviler genellikle sistemik KT ya da RT ile birlikteydi. Sadece lokal tedavi verilen az sayıda hasta pediatrik onkoloji bölümüne yönlendirilmişti.
16. Merkezimizde unilateral Grup E olan hastaların %98,8'ine, bilateral Grup E olan hastaların ise %79,4'üne toplamda ise grup E olan hastaların 92,8'ine enükleasyon yapılmıştı. Sonuç olarak grup E gözlerin sistemik kemoterapi ve fokal tedaviler ile izlenmesinin göz koruma oranlarını fazla arttırmadığı görüldü. Aynı izlem Grup D olan hastalarda yapıldığında ise enükleasyon oranlarının sistemik kemoterapi ve fokal tedavi yöntemleri ile birlikte %60'lara indiği görülmüştür.
17. 2009 yılı ve öncesinde %58,6 olan enükleasyon oranlarının 2009 yılından sonra lokal tedavilerin yaygın kullanımı ile %40,2'ye düştüğü görüldü.

18. Çalışmamızda intraarteriyel KT 2004 yılından sonra tanı alan hastaların %20,6'sına, gözlerin %16,6'sına; intravitreal tedavi ise 2009 yılından sonra tanı alan hastaların %16,2'sine gözlerin ise %13,2'sine uygulanmıştır. İntravitreal ve intraarteriyel KT'nin birlikte uygulandığı gözlerde %84,6 oranında enükleasyon engellenmiştir. Bu da bu iki tedavi modalitesinin birlikte kullanılmasının ileri evre gözlerde enükleasyona gidişi önlemede daha etkili olduğunu düşündürmüştür.
19. Araştırmaya dahil edilen hastalar ortalama 68,56 ay boyunca takip edilmişti. Hastalık tutulumu unilateral veya bilateral olan hastalardaki takip sürelerinin dağılımına bakıldığında ise takip süreleri benzerdi. 1 aydan önce enükleasyon uygulanan hastaların takiplerine düzenli gelme süresi, diğerlerine göre daha az olarak bulundu. Bunun da bu hastaların %30'da enükleasyon öncesinde ya da sonrasında kemoterapi almaması ile ilişkili olduğu düşünüldü.
20. Araştırmaya dahil edilen hastalardan 2004 yılı ve sonrasında tanı alan 180 hastada sağkalım %92,7 olarak bulundu. Verilerimizde 2004 yılından önce tanı alan hastaların ilk 1 ay içinde enükleasyona gitme oranlarının fazla olması, takip sürelerinin daha kısa olması, hastaların tamamına telefon ile ulaşılamaması nedeni ile sağkalım konfirme edilemedi.

## ÖZET

### **Retinoblastoma Tedavisindeki Yenilikler 20 Yıllık Retrospektif Değerlendirme**

**Amaç:** Retinoblastoma çocukluk çağının en sık görülen malign göz içi tümörüdür. Uzun yıllar boyunca ileri evrelerde tanı alması nedeni ile retinoblastoma tedavisi için ilk basamak tedavi seçeneği olarak enükleasyon kullanılmıştır. Sistemik kemoterapi ve lokal tedavilerin yaygınlaşması ile birlikte hem gözün hem de görme fonksiyonunun olabildiğince korunması amaçlanmaya başlanmıştır. Özellikle bilateral tutulumu olan olgularda enükleasyonsuz sağaltımın öne çıkması diğer gözün de korunabilmesi adına önem taşımaktadır. Bu tez çalışmasında pediatrik onkoloji bölümümüzde izlenen retinoblastomalı olguların 20 yıllık süreç içinde enükleasyon oranlarını tespit etmek, retinoblastoma yönetiminde, tedavi sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunan son gelişmelerin altını çizmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Haziran 1998 ve Aralık 2018 yılları arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda retinoblastoma tanısı ile izlenen 262 hasta dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik ve klinik bilgiler, hastalara uygulanan tedaviler ve takip süresince sağkalım, hasta dosyaları ve hastanede kullanılan bilgi işlem sistemi olan Avicenna taranarak elde edildi. Avicenna sistemine kayıtlı telefon numarası olan ve ulaşılabilen hastalarda takip dışında sağkalım konfirme edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastaların erkek/kadın oranı 1.2'ydi. Hastaların ortalama tanı yaşı 19,39 ay, unilateral tutulumu olan hastaların tanı yaşı ortalama 22,7 ay iken, bilateral tutulumu olan hastaların ortalama tanı yaşı 14 aydı. Hastaların %61,8'i unilateral retinoblastoma, %38,2'si bilateral retinoblastoma tanısı ile izlenmekteydi. Çalışmada değerlendirilen göz sayısı 362 idi. Bilateral RB tanısı alan hastaların ise %3'ünde pineal bez tutulumu vardı. Hastaların %12,5'inde ailede RB öyküsü vardı. Bu hastalarda bilateral tutulum daha sık gözlenmişti ve aile öyküsü olmayan hastalara göre daha erken tanı almışlardı. Anne baba arasında akrabalık ile hastalık tutulumu arasında ilişki bulunamamıştı. Hastalarda ilk farkedilen bulgu literatür ile uyumlu olarak %58 hastada lökokori, %27,9 hastada strabismustu.

ICRB'ye göre hastaların %6'sı Grup A, %22'si Grup B, %19'u Grup C, %22'si Grup D ve %31'i Grup E'de tanı almıştı. Bilateral tutulumu olan hastaların daha erken evrelerde tanı aldıkları saptandı. Çalışmada analiz edilen 362 gözün %50,5'ine enükleasyon uygulanmıştı. Grup A'da enükleasyon uygulanan göz yoktu. Grup B'deki gözlerin %10,1'i enükleasyon yapılmıştı. Bu gözlerin hepsinde enükleasyon nedeni tedavi sonrası gelişen nüksü. Grup C'deki gözlerin %32,3'ü, Grup D'deki gözlerin %60,7'si, Grup E'deki gözlerin %92,9'u enükle edilmişti. Çalışmaya dahil edilen gözlerin %25,4'üne tanı konulduktan sonraki ilk 1 ay içerisinde enükleasyon uygulanmıştı. Tanı anında enükleasyon yapılmayan gözlerin %33,7'i izlemde enükleasyon gerektirmişti. Bu hastalarda en sık enükleasyon nedenleri tedavi sırasında gelişen tümör nüksleri, total retina dekolmanı, vitreus kanamasıydı. Hastalara enükleasyon dışında uygulanan tedavi yöntemleri sistemik kemoterapi, radyoterapi, lokal tedaviler ise; kriyoterapi, termoterapi, episkleral brakiterapi, intravitreal kemoterapi ve intraarteriyel kemoterapiydi. Sistemik kemoterapi hastaların %77'sine uygulanmıştı. En sık kullanılan kemoterapi protokolü VEC, ikinci sıklıkla ICE idi. Radyoterapi hastaların %17,1'ine uygulanmıştı. 2012 yılından sonra sadece sistemik tutulumu olan 2 hastaya kullanılmıştı. Çalışmaya dahil edilen gözlerin %48,3'üne kriyoterapi, %38,6'sına termoterapi, %3,8'ine episkleral brakiterapi uygulanmıştı. Merkezimizde 2004 yılından sonra kullanılmaya başlayan intraarteriyel KT bu yıldan sonra tanı alan gözlerin %16,6'sına, 2009 yılından sonra kullanılmaya başlayan intravitreal KT bu yıldan sonra tanı alan gözlerin %13,2'sine uygulanmıştı. Bu iki tedavi modalitesinin birlikte uygulandığı gözlerde %84,6 enükleasyonun engellendiği görüldü. İntraarteriyel ve intravitreal kemoterapötiklerin aktif kullanımı ile birlikte 1998-2004 ve 2004-2009 yılları arasında sıra ile %56,3 ve %61,2 olan enükleasyon oranlarının, 2009-2018 yılları arasında %40,2'ye indiği görüldü. Sağkalım oranları ise 2004 yılı sonrasında %92,7 olarak saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda yıllar içerisinde yaygınlaşan lokal tedavi yöntemleri ve lokal olarak uygulanan kemoterapötikler ile enükleasyon oranlarının ve RT kullanımının gittikçe azaldığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Retinoblastoma, enükleasyon, sistemik kemoterapi, radyoterapi, kriyoterapi, termoterapi, brakiterapi, intraarteriyel kemoterapi, intravitreal kemoterapi

## SUMMARY

### **Innovations in Retinoblastoma Treatment 20-Year Retrospective Assessment**

**Purpose:** Retinoblastoma is the most common malignant intraocular tumor of childhood. Enucleation has been used as the first-line treatment option for retinoblastoma treatment for many years cause it was diagnosed in advanced stages. With the widespread use of systemic chemotherapy and local therapies, it is aimed to protect both the eye and visual function as much as possible. Especially in cases with bilateral involvement, enucleation-free treatment is important for the protection of the other eye. The aim of this thesis is to determine the enucleation rates of retinoblastoma cases in our pediatric oncology department in 20 years period and to emphasize the recent developments in the management of retinoblastoma that contribute to the improvement of treatment outcomes.

**Materials and Methods:** The study included 262 patients who were followed up with the diagnosis of retinoblastoma at AUTF Pediatric Oncology Department between June 1998 and December 2018. Demographic and clinical data of the patients, treatments and survival during follow-up were obtained by scanning patients files and Avicenna which is the information processing system used in the hospital. Survival was confirmed in patients with telephone numbers in the Avicenna and patient files.

**Results:** The male / female ratio of the patients included in the study was 1.2. The mean age at diagnosis was 19.39 months. The mean age at diagnosis was 22.7 months for patients with unilateral involvement and the mean age at diagnosis was 14.1 months for patients with bilateral involvement. 61.8% of the patients were diagnosed with unilateral retinoblastoma and 38.2% with bilateral retinoblastoma. The number of eyes evaluated in the study was 362. Pineal gland involvement was present in 3% of patients with bilateral RB. 12.5% of the patients had a family history of RB. Bilateral involvement was more frequent in these patients and they were diagnosed earlier than patients without family history. There was no relationship between kinship and disease involvement. The initial findings of the patients were leucocori in 58% and strabismus in 27.9%, similar to the literature. According to ICRB, 6% of the

patients were diagnosed in Group A, 22% in Group B, 19% in Group C, 22% in Group D and 31% in Group E. Patients with bilateral involvement were diagnosed at an earlier stage. Enucleation was performed in 50.5% of 362 eyes analyzed in the study. There was no enucleated eye in Group A according to intraocular stages. In group B, 10.1% of the eyes were enucleated. In all of these eyes, the reason for enucleation was recurrence. 32.3% of eyes in Group C, 60.7% of eyes in Group D and 92.9% of eyes in Group E were enucleated. Enucleation was performed in 25.4% of the eyes included in the study within the first month after diagnosis. 33.7% of the eyes who did not have enucleation at the time of diagnosis required enucleation at follow-up. The most common causes of enucleation in these patients were tumor recurrence, total retinal detachment and vitreous hemorrhage during treatment. The treatment methods other than enucleation are systemic chemotherapy, radiotherapy and local treatments; cryotherapy, thermotherapy, episcleral brachytherapy, intravitreal chemotherapy and intraarterial chemotherapy. Systemic chemotherapy was applied to 77% of the patients. The most commonly used chemotherapy protocol was VEC and ICE was the second. Radiotherapy was applied to 17.1% of the patients. After 2012, radiotherapy was used only in 2 patients with systemic involvement. Cryotherapy was performed in 48.3% of the eyes, thermotherapy in 38.6%, and episcleral brachytherapy in 3.8% of the eyes included in the study. In our center, intraarterial chemotherapy which was started to be used after 2004 was applied to 16.6% of eyes diagnosed after this year and intravitreal chemotherapy which was used after 2009 was applied to 13.2% of eyes diagnosed after this year. It was seen that enucleation was prevented in 84.6% of eyes in which these two treatment modalities were applied together. Enucleation rates of 56.3% and 61.2% between 1998-2004 and 2004-2009, respectively, with active use of intraarterial and intravitreal chemotherapeutics, it was seen that it decreased to 40.2% between 2009-2018. Survival rates in the last 14 years were 92.7%.

**Results:** In our study, it was observed that enucleation rates and radiotherapy use were gradually decreased with using systemic chemotherapy and local treatment methods.

**Key words:** Retinoblastoma, enucleation, systemic chemotherapy, radiotherapy, cryotherapy, thermotherapy, brachytherapy, intraarterial chemotherapy, intravitreal chemotherapy

## KAYNAKLAR

1. Young JL, Smith MA, Roffers SD, et al. Retinoblastoma. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al., eds. *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. Bethesda: National Cancer Institute; 1999:73–78.
2. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988;42:511–520.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2012](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012) (Accessed on March 30, 2016).
4. Dimaras H, Corson TW, Cobrinik D, et al. Retinoblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15021
5. Knudson AG. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2001;1:157–162.
6. Tamboli D, Topham A, Singh N, et al. Retinoblastoma: a SEER dataset evaluation for treatment patterns, survival, and second malignant neoplasms. *Am J Ophthalmol*. 2015;160 (5):953-958.
7. Taçyıldız Nurdan. Göz dışı ve Metastatik Retinoblastoma. In Taçyıldız Nurdan ed. *Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı*, 2010:77-92
8. Ünal Emel. Retinoblastomada Kemoredüksiyon. In Taçyıldız Nurdan ed. *Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı*, 2010:43–8.
9. Gündüz Kaan. Retinoblastoma: Genel Bilgiler, Klinik Bulgular ve Tedavi Yaklaşımları. In Taçyıldız Nurdan ed. *Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı*, 2010: 29–41.
10. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, Gronsdahl P, White A, Chan HSL, et al. Retinoblastoma. In: *The Lancet*. 2012. p. 1436–40.

11. Kıratlı H, Tarlan B. Current trends in the management of retinoblastoma, Turk J Ophthalmol 2014;44:22-8
12. Kivela T. The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death. Br J Ophthalmol. 2009;93:1129-1131.
13. Broaddus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. Br J Ophthalmol 2009; 93:21.
14. Abramson DH, Beaverson K, Sangani P, et al. Screening for retinoblastoma: presenting signs as prognosticators of patient and ocular survival. Pediatrics 2003; 112:1248.
15. Abramson DH, Frank CM, Susman M, et al. Presenting signs of retinoblastoma. J Pediatr 1998; 132:505.
16. Pandey AN. Retinoblastoma: An overview. Vol. 28, Saudi Journal of Ophthalmology. 2014. p. 310–5.
17. M. Tezer Kutluk AY and TPOG and TPHS. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008. J Clin Oncol. 2013;
18. Houston, S. K., Murray, T. G., Wolfe, S. Q., & Fernandes, C. E..Current Update on Retinoblastoma. International Ophthalmology Clinics, 2011;51 (1), 77–91.
19. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology; 2011; p759-775
20. Mendoza PR, Grossniklaus HE. The Biology of Retinoblastoma..Molecular Biology and Translational Science. 2015;134:503-16.
21. Tükün Ajlan. Retinoblastoma ve Genetik. In Taçyıldız Nurdan ed. Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı. 2010:7–15.
22. Field M, Shanley S KJ. Inherited cancer susceptibility syndromes in paediatric practice. J Pediatr Child Heal. 2007;43 (4):219–29.
23. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. Proc Natl Acad Sci U S A. 1971;68 (4):820–3.

24. Reid E. Emery's Elements of Medical Genetics. Vol. 35, Journal of medical genetics. 1998. 792 p.
25. Harbour JW. Overview of RB gene mutations in patients with retinoblastoma. Implications for clinical genetic screening. *Ophthalmology*. 1998;105 (8):1442–7.
26. Shields CL, Shields JA. Diagnosis and management of retinoblastoma. Vol. 11, *Cancer Control*. 2004: 317–27.
27. Laurie NA, Donovan SL. Inactivation of the p53 pathway in retinoblastoma. *Nature*. 2006;444:61–6.
28. Dimaras H, Khetan V, Halliday W, Orlic M, Prigoda NL, Piovesan B, Marrano P, Corson TW, Eagle RC Jr, Squire JA, Gallie BL. Loss of RB1 induces nonproliferative retinoma: increasing genomic instability correlates with progression to retinoblastoma. *Hum Mol Genet*. 2008; 17:1363-72
29. Thériault BL, Dimaras H, Gallie BL, Corson TW. The genomic landscape of retinoblastoma: a review. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2014;42 (1):33- 52.
30. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, Yee S, Pajovic S, Thériault BL, et al. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol*. 2013;14:327–34
31. Xu XL, Fang Y, Lee TC, et al. Retinoblastoma has properties of a cone precursor tumor and depends upon cone-specific MDM2 signaling. *Cell*. 2009;137: 1018–1031
32. Kapatai G, Brundler MA, Jenkinson H, et al. Gene expression profiling identifies different sub-types of retinoblastoma. *Br J Cancer*. 2013;109:512–525.
33. Tuncer S, Retinoblastom. *Klinik gelişim*, 2012; 25: 56-65
34. Ts'o MO, Fine BS, Zimmerman LE. The Flexner-Wintersteiner rosettes in retinoblastoma. *Arch Pathol* 1969; 88: 664-671.

35. Tsuji M, Goto M, Uehara F, Kaneko A, Sawai J, Yonezawa S, Ohba N. Photoreceptor cell differentiation in retinoblastoma demonstrated by a new immunohistochemical marker mucinlike glycoprotein associated with photoreceptor cells (MLGAPC). *Histopathology* 2002; 40: 180-182.
36. Schwimer CJ1 PR. Clinicopathologic study of retinoblastoma including MIB-1, p53, and CD99 immunohistochemistry. *Ann Diagn Pathol.* 2001;5 (3):148-54.
37. Erden Esra. Retinoblastoma Patolojisi. In: *Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı.* 2010: 17-24.
38. Mendoza PR, Specht CS, Hubbard GB, et al. Histopathologic grading of anaplasia in retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:764-776.
39. Singh AD, Santos CM, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Observations on 17 patients with retinocytoma. *Arch Ophthalmol.* 2000;118 (2):199-205.
40. Yaman A, Gündüz K, Saatci O, Koçak N. A rare case of retinocytoma occurring in a 12-year-old child. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2008;45 (1):49-50.
41. TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma, *Community Eye Health.* 2018; 31 (101): 34.
42. Balmer A, Zografos L, Munier F. Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene.* 2006;25 (38):5341-9.
43. Chintagumpala M, Chevez-Barrios P, Paysse E a, Plon SE, Hurwitz R. Retinoblastoma: review of current management. *Oncologist.* 2007;12 (10):1237-46.
44. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol.* 2007;1 (4): 431-439.
45. Howard GM, Ellsworth RM. Differential diagnosis of retinoblastoma. A statistical survey of 500 children. I. Relative frequency of the lesions which simulate retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1965; 60:610.
46. Maki JL, Marr BP, Abramson DH. Diagnosis of retinoblastoma: how good are referring physicians? *Ophthalmic Genet* 2009; 30:199.

47. Haider S, Qureshi W, Ali A. Leukocoria in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008; 45:179.
48. Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, et al. Lesions simulating retinoblastoma (pseudoretinoblastoma) in 604 cases: results based on age at presentation. *Ophthalmology* 2013; 120:311.
49. Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA, Hawkins MM. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *Br J Cancer* 1992; 66: 211-219.
50. 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. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24: 221-231.
51. Yazıcı H, Kir N, Taş S, Ayan I, Kebudi R, Peksayar G, Dalay N. Investigation of the loss of heterozygosity and familial segregation by PCR in retinoblastoma. *Clin Biochem* 1996; 29: 595-598
52. Jenkinson H. Retinoblastoma: diagnosis and management—the UK perspective. *Arch Dis Child* 2015;0:1–6.
53. Haik BG, Louis LS, Smith ME, Ellsworth RM, Abramson DH, Deck M, Coleman DJ. Magnetic resonance imaging in the evaluation of leucocoria. *Ophthalmology* 1985; 92: 1143-1152.
54. DePotter P, Flanders AE, Shields JA, Shields CL. Magnetic resonance imaging of intraocular tumors. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 37-45.
55. Beets-Tan RG, Hendriks MJ, Ramos LM, et al. Retinoblastoma: CT and MRI. *Neuroradiology* 1994;36:59–62.
56. Shields CL, Schoenberg E, Kocher K, Shukla SY, Kaliki S, Shields JA. Lesions simulating retinoblastoma (Pseudoretinoblastoma) in 604 cases: Results based on age at presentation. *Ophthalmology*. 2013;120 (2):311–6.
57. Bai S, Ren R, Li B, Xu X, Zhao B, Gao F, et al. Delay in the diagnosis of retinoblastoma in China. *Acta Ophthalmol*. 2011;89 (1).

58. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı; Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri Rehberi; 2015
59. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Başkanlığı; Ulusal görme taraması rehberi; 2015
60. Statement P. Red Reflex Examination in Neonates, Infants, and Children. *Pediatrics*. 2008;122 (6):1401–4.
61. Gündüz Kaan. Kırmızı Refle Testi. In: *Retinoblastoma Erken Tanı ve Tedavi Kitabı*. 2010. p. 25–7.
62. Finger PT, Harbour JW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in retinoblastoma. Vol. 47, *Survey of Ophthalmology*. 2002. p. 1–16.
63. Gündüz K, Müftüoğlu O, Günalp I, Unal E, Taçyıldız N. Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology*. 2006;113 (9):1558–66.
64. De Jong, M. C., Kors, W. A., de Graaf, P., Castelijns, J. A., Kivelä, T., & Moll, A. C. (2014). Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, 15 (10), 1157–1167. doi:10.1016/s1470-2045 (14)70336-5
65. Reese AB, Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963;67:164–72.
66. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology* 2006;113:2276–80.
67. Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:41–53.
68. Rodriguez-Galindo, C., Orbach, D. B., & VanderVeen, D. (2015). Retinoblastoma. *Pediatric Clinics of North America*, 62 (1), 201–223.
69. Grabowski EF, Abramson DH. Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987;1:721–35. Retinoblastoma 219

70. Pratt CB, Fontanesi J, Lu X, et al. Proposal for a new staging scheme for intraocular and extraocular retinoblastoma based on an analysis of 103 globes. *Oncologist* 1997;2:1–5.
71. AJCC. Retinoblastoma. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, editors. *AJCC cancer staging manual*. 7th edition. New York: Springer; 2010. p. 562–3.
72. Chantada G, Doz F, Antonelli CBG, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47:801–5.
73. Albert, D. M. (1987). Historic Review of Retinoblastoma. *Ophthalmology*, 94 (6), 654–662. doi:10.1016/s0161-6420 (87)33407-4
74. Hungerford, J. (1990). Histogenesis of retinoblastoma. *British Journal of Ophthalmology*, 74 (3), 131–132.
75. Albert, D. M. (1987). Historic Review of Retinoblastoma. *Ophthalmology*, 94 (6), 654–662
76. Grossniklaus, H. E. (2014). Retinoblastoma. Fifty Years of Progress. The LXXI Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*, 158 (5), 875–891.e1.
77. Cassoux N, Lumbroso L, Levy Gabriel C, Aerts I, Doz F, Desjardins L. Retinoblastoma: Update on current management. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2017;6:290–295
78. Yanık et al, Chemotherapy in Retinoblastoma: Current Approaches. *Turk J Ophthalmol* 2015;45:259-267
79. Jenkinson, H. (2015). Retinoblastoma: diagnosis and management—the UK perspective. *Archives of Disease in Childhood*, 100 (11), 1070–1075.
80. Kupfer C. Retinoblastoma treated with intravenous nitrogen mustard. *Am J Ophthalmol*. 1953;36:1721–1723
81. Reese AB, Hyman GA, Tapley ND, et al. The treatment of retinoblastoma by x-ray and triethylene melamine. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958;60:897–906

82. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF 3rd, et al. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill: 1960). 1996;114:1348–1356
83. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, et al. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill: 1960). 1996;114:1321–1328
84. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, et al. Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114 (11):1339-1343.
85. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol*. 2002;133 (5):657-664.
86. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al. Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Archives of ophthalmology* (Chicago, Ill: 1960). 2002;120:1653–1658
87. Friedman DL, Himelstein B, Shields CL, et al. Chemoreduction and local ophthalmic therapy for intraocular retinoblastoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:12–17
88. Shields CL, De Potter P, Himelstein BP, et al. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:1330–1338.
89. Demirci H, Shields CL, Meadows AT, et al. Long-term visual outcome following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1525–1530.
90. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International classification of retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology*. 2006;113 (12):2276-2280
91. Shields CL, Lally SE, Leahey AM, et al. Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25 (5):374-385.

92. Ramasubramanian A, Kytasty C, Meadows AT, et al. Incidence of pineal gland cyst and pineoblastoma in children with retinoblastoma during the chemoreduction era. *Am J Ophthalmol.* 2013;156 (4):825-829.
93. Rodriguez-Galindo C, Chantada GL, Haik BG, et al. Treatment of retinoblastoma: current status and future perspectives. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9 (4):294-307.
94. Sullivan EM, Wilson MW, Billups CA, et al. Pathologic risk-based adjuvant chemotherapy for unilateral retinoblastoma following enucleation. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36 (6):e335-340
95. Chantada GL, Dunkel IJ, de Davila MT, et al. Retinoblastoma patients with high risk ocular pathological features: who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol.* 2004;88 (8):1069-1073.
96. Short BG. Safety evaluation of ocular drug delivery formulations: techniques and practical considerations. *Toxicol Pathol.* 2008;36 (1):49-62.
97. Pratt CB, Douglass EC, Etcubanas EL, et al. Ifosfamide in pediatric malignant solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989;24 (Suppl. 1):S24–S27.
98. Lee SH, Yoo KH, Sung KW, et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue in children with bilateral advanced retinoblastoma. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42 (6):385–391.
99. Cozza, R., De Ioris, M. A., Ilari, I., Devito, R., Fidani, P., De Sio, L., Donfrancesco, A. (2009). Metastatic retinoblastoma: single institution experience over two decades. *British Journal of Ophthalmology*, 93 (9), 1163–1166.
100. Buaboonnam, J., Narkbunnam, N., Vathana, N., Takpradit, C., Phuakpet, K., Pongtanakul, B., Sanpakit, K. (2019). Outcomes of pediatric retinoblastoma treated with ICEV regimen: A single-center study. *Pediatric Hematology and Oncology*, 1–9.
101. Demirci H, Eagle RC Jr, Shields CL, et al. Histopathologic findings in eyes with retinoblastoma treated only with chemoreduction. *Arch Ophthalmol.* 2003;121 (8):1125--31.

102. Gombos DS, Hungerford J, Abramson DH, Kingston J, Chantada G, Dunkel IJ, Antoneli CB, Greenwald M, Haik BG, Leal CA, Medina-Sanson A, Scheffler AC, Veerakul G, Wieland R, Bornfeld N, Wilson MW, Yu CB. Secondary acute myelogenous leukemia in patients with retinoblastoma: is chemotherapy a factor? *Ophthalmology* 2007;114 (7):1378-8
103. Mendoza, P. R., & Grossniklaus, H. E. (2016). Therapeutic Options for Retinoblastoma. *Cancer Control*, 23 (2), 99–109.
104. Mendelsohn ME, Abramson DH, Madden T, et al. Intraocular concentrations of chemotherapeutic agents after systemic or local administration. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1209–1212.
105. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ. A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1999;106 (10):1947-1950.
106. Mulvihill A, Budning A, Jay V, et al. Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1120–1124
107. Reese AB, Hyman GA, Tapley ND, et al. The treatment of retinoblastoma by x-ray and triethylene melamine. *AMA Arch Ophthalmol.* 1958;60:897–906.
108. Inomata M, Kaneko A. Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay. *Jpn J Cancer Res.* 1987;78 (8):858-868
109. Yamane T, Kaneko A, Mohri M. The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol.* 2004;9 (2):69-73
110. Suzuki S, Yamane T, Mohri M, et al. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. *Ophthalmology.* 2011;118 (10):2081-2087.
111. Shields CL, Manjandavida FP, Lally SE, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2014;121 (7):1453-1460.

112. Abramson DH, Daniels AB, Marr BP, et al. Intra-arterial chemotherapy (ophthalmic artery chemosurgery) for group D retinoblastoma. *PLoS One*. 2016;11 (1):e0146582.
113. Vajzovic LM, Murray TG, Aziz-Sultan MA, et al. Supraselective intra-arterial chemotherapy: evaluation of treatment-related complications in advanced retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:171-176.
114. Kaliki S, Shields CL. Retinoblastoma: achieving new standards with methods of chemotherapy. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:103–109.
115. Kaneko A, Suzuki S. Eye-preservation treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33:601–607.
116. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. *Eye (Lond)*. 2013;27: 253–264.
117. Seregard S, Kock E, af Trampe E. Intravitreal chemotherapy for recurrent retinoblastoma in an only eye. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:194–195.
118. Munier FL, Gaillard MC, Balmer A, et al. Intravitreal chemotherapy for vitreous seeding in retinoblastoma: Recent advances and perspectives. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27 (3):147-150.
119. Smith SJ, Smith BD, Mohny BG. Ocular side effects following intravitreal injection therapy for retinoblastoma: a systematic review. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:292–297.
120. Gunduz K. Treatment of retinal tumors. *Ret-Vit* 201;18: 119-124
121. Chawla B, Jain A, Azad R. Conservative treatment modalities in retinoblastoma. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:479-85.
122. Abramson DH, Ellsworth RM, Rozakis GW. Cryotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:1253-6.
123. Shields JA, Parsons H, Shields CL, et al. The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1989;108:260-4.

124. Abramson DH, Scheffler AC. Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology*. 2004;111:984-91
125. Shields CL, Santos MC, Diniz W, et al. Thermotherapy for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:885-93.
126. Abouzeid H, Moeckli R, Gaillard MC, et al. 106-Ru brachytherapy for retinoblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71:821-8.
127. The american brachytherapy society-ophthalmic oncology task force. The american brachytherapy society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy*. 2014;13:1-14.
128. Rao, R., & Honavar, S. G. (2017). Retinoblastoma. *The Indian Journal of Pediatrics*, 84 (12), 937–944
129. Abramson DH, Beaverson KL, Chang ST, et al. Outcome following initial external beam radiotherapy in patients with Reese-Ellsworth group Vb retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1316-23.
130. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: an extended follow-up. *J Clin Oncol*. 2005;23:2272-9.
131. Kleinerman RA, Tucker MA, Abramson DH, et al. Risk of soft tissue sarcomas by individual subtype in survivors of hereditary retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:24-31
132. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: a possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology*. 1998;105:573-579.
133. Eldebawy E, Patrocinio H, Evans M, et al. Stereotactic radiotherapy as an alternative to plaque brachytherapy in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55:1210-2.
134. Schiedler V, Dubovy SR, Murray TG. Snare technique for enucleation of eyes with advanced retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2007;125 (5):680-683.

135. Scheffler AC, Abramson DH. Retinoblastoma: what is new in 2007-2008. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19:526-34.
136. National Retinoblastoma Strategy. Canadian guidelines for care. *Can J Ophthalmol.* 2009;44:9-44.
137. Villegas VM, Hess DJ, Wildner A, et al. Retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:581-8
138. Honavar SG, Singh AD, Shields CL, et al. Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120 (7):923-931
139. Tuncer S., Özer D. Retinoblastom Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Turk Oftalmol Derg.* 2015;45 (2):71–6
140. Jehanne M, Lumbroso-Le Rouic L, Savignoni A, et al. Analysis of ototoxicity in young children receiving carboplatin in the context of conservative management of unilateral or bilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52:637.
141. Qaddoumi I, Bass JK, Wu J, et al. Carboplatin-associated ototoxicity in children with retinoblastoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:1034.
142. Kleinerman RA, Yu CL, Little MP, et al. Variation of second cancer risk by family history of retinoblastoma among long-term survivors. *J Clin Oncol* 2012;30: 950–7.
143. Shinohara ET, DeWees T, Perkins SM. Subsequent malignancies and their effect on survival in patients with retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:116–9.
144. Günalp I, Gündüz K, Arslan Y. Retinoblastoma in Turkey: diagnosis and clinical characteristics. *Ophthalmic genetics.* 1996; 17 (1):21-7
145. Ozkan A, Pazarlı 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.

146. Singh U, Katoch D, Kaur S, Dogra MR, Bansal D, Kapoor R. Retinoblastoma: A sixteen-year review of presentation, treatment and outcome from a tertiary care institute in Northern India. *Ocular oncology and pathology*. 2018; (4):23-32
147. de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, Castelijns JA, Moll AC, Kivelä T. The Incidence of Trilateral Retinoblastoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015;160 (6):1116-1126.
148. Mallipatna AC, Sutherland JE, Gallie BL, Chan H, Heon E. Management and outcome of unilateral retinoblastoma. *J AAPOS* 2009; 13: 546–50
149. Nyamori JM, Kimani K, Njuguna MW, Dimaras H. The incidence and distribution of retinoblastoma in Kenya. *Br J Ophthalmol* (in press)
150. Sivakumaran TA, Ghose S, Kumar H, A S, Kucheria K. Parental age in Indian patients with sporadic hereditary retinoblastoma. *Ophthalmic Epidemiol*. 2000;7 (4):285-91.
151. DerKinderen DJ, Korten JW, Tan KE, Beemer FA, Van Romunde LK, Den Otter W. Parental age in sporadic hereditary retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 1990;5;110 (6):605-9.
152. Faranoush M, Hedayati Asl AA, Mehrvar A, Mehrvar N, Zangoeei R, Abadi E, et al. Consequences of delayed diagnosis in treatment of retinoblastoma. *Iran J Pediatr*. 2014;24 (4):381-6
153. Sethi S, Pushker N, Kashyap S, Sharma S, Mehta M, Bakhshi S et al. Extraocular retinoblastoma in Indian children: clinical, imaging and histopathological features. *Int J Ophthalmol*. 2013;6 (4):481-6
154. Gao J, Zeng J, Guo B, He W, Chen J et al. Clinical presentation and treatment outcome of retinoblastoma in children of South Western China. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95 (42):1-7.
155. Antonelli CBG, Steinhorst F, de Cassia Braga Ribeiro K, Novaes PER, Chojniak MM, Aries V, et al. Extraocular retinoblastoma: A 13 year experience. *Cancer*. 2003;98 (6):1292-6

156. 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 +B retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 55 (1):149-152
157. Lin P, O'Brien JM. Frontiers in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:192.
158. Berry JL, Kogachi K, Aziz HA, McGovern K, Zolfagri 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
159. Abramson DH, Fabius AW, Issa R, Francis JH, Marr BP, Dunkel IJ, Gobin YP, et al. Advanced unilateral retinoblastoma: The Impact of Ophthalmic Artery Chemosurgery on Enucleation Rate and Patient Survival at MSKCC 2015;10 (12):e0145436
160. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al. A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology*. 2008;115:1398-1404.

## EKLER

### EK-1: Hasta Tarama Formu

Hasta Adı: Protokol No:

Doğum tarihi: Telefon:

Cinsiyet:

Memleket:

Tanı yaşı (ay):

Anne yaşı:Annede bilinen hastalık:

Baba yaşı:Babada bilinen hastalık:

Akrabalık:

Kardeş: Kardeşte bilinen hastalık:

Ailede RB:

Ailede malignite öyküsü:

İlk farkedilen bulgu:Aütf başvurusundaki bulgu:

Aseptomatik Aseptomatik

Lökokori Lökokori

Strabismus Strabismus

Görme kaybı Görme kaybı

Orbital inflamasyon Orbital inflamasyon

Proptosis Proptosis

Nistagmus Nistagmus

Diğer: Enükle

Diğer

İlk başvuru doktoru: Göz doktoru / Çocuk doktoru

Tutulmuş: Sağ Sol Bilateral

Tanı tarihi:

Evreleme: Reese-Ellsworth ICRB

Grup 1a-bGrupA

Grup 2a-bGrupB

Grup 3a-bGrupC

Grup 4a-bGrupD

Grup 5a-bGrupE

Sistemik Evreleme→

Evre 4 ise→ Kemik / Kemik iliği / SSS / LN / Diğer

GAA Fundus Muayenesi:

Sağ:

Sol:

Görüntüleme:

USG:

BT:

MRG:

Enükleasyon: Yok SağSolBilateral

Enükleasyon:AÜTFDiğer:

Histopatoloji:

Ön kamara

Sklera

Koroid

İris ve siliyer cisim

Optik sinir

Optik sinir cerrahi sınır

## Tedaviler

Sistemik Kemoterapi: VEC / ICE / Diğer

Enükleasyon öncesi / Enükleasyon sonrası

## Lokal tedaviler

Lazer fotokoagülasyon

Termoterapi

Kriyoterapi

Episkleral Plak Brakiterapi

Subtenon Karboplatin Enjeksiyonu

İntravitreal Kemoterapi: Melfelan / Topotekan / Diğer

İntraarteryel Kemoterapi: Melfelan / Topotekan / Diğer

Dışsal Işın tedavisi (Radyoterapi):

Tedavi Yan Etki:

Sağkalım:

İlk başvuru tarihi:

Son kontrol tarihi: