

DERLEME

REVIEW

Retinoblastomda Tanısal Yaklaşımlar, Sınıflandırma ve Yönetim

Diagnostic Approaches, Classification and Management in Retinoblastoma

¹ Hayyam KIRATLI / ORCID No: 0000-0003-2100-4740² İrem KOÇ / ORCID No: 0000-0001-9370-6173¹ Profesör Doktor, Oküler Onkoloji Birimi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi² Doçent Doktor, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı**Geliş Tarihi/Received:** 03/06/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10.37783/CRJ-0381**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
06230, Ankara. **E-posta/E-mail:** irem.koc@hacettepe.edu.tr

ÖZ

Retinoblastom çocukluk çağıının en sık görülen intraoküler tümördür. Retinoblastom klasik olarak lökokeri ve şaşılık bulguları ile tanı almakla birlikte, kesin tanı klinik bulguların ultrasonografi, fundus florescein anjiyografi, optik koherens tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi yardımcı tetkiklerin sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi ile konur. Hastalığın yönetimi sporadik veya herediter hastalık mevcut olması, unilateral veya bilateral hastalığın mevcut olması, lokal veya uzak metastazın eşlik etmesi gibi durumlar ile yakın olarak ilişkilidir. Bu yazıdaki amaç, retinoblastomun tanısal araçlarındaki yeniliklerle beraber geleneksel yöntemlerin bulgularını özetlemek, sınıflandırma sistemlerini ve bunlara uygun benimsenen tedavi metodlarını açıklamaktır.

Anahtar Kelimeler: Retinoblastom, kemoterapi, radyoterapi, metastaz.

Abstract

Retinoblastoma is the most common intraocular tumor of childhood. Although retinoblastoma classically presents with leukocoria and strabismus, the definitive diagnosis is made by evaluating fundoscopic findings together with the findings of ancillary tests such as ultrasonography, fundus fluorescein angiography, optical coherence tomography and magnetic resonance imaging. The management of the disease is closely related to the presence of sporadic or hereditary disease, the presence of unilateral or bilateral disease and the presence of local or distant metastases. The aim of this article is to summarize the findings of the traditional methods together with the innovations in the diagnostic tools of retinoblastoma, and to explain the classification systems and the treatment methods adopted accordingly.

Keywords: Retinoblastoma, chemotherapy, radiotherapy, metastasis.

Giriş

Retinoblastom (RB) 5 yaş altı çocukluk çağıının en sık tanı konan birincil göz içi kanseridir ve tüm dünyada yılda yaklaşık 8000 olgu tespit edilmektedir.¹ Retinoblastomun %40'ı *RBI* geninde kalıtsal mutasyonlar sonucu gelişmekte, %60'ında ise doğum sonrası sporadik mutasyonlara bağlı olarak oluşmaktadır.² *RBI*, kromozom 13q14 üzerinde yer alan bir tümör baskılayıcı gendir.² *RBI* geninin her iki allelinin mutasyonlar sonucu işlev kaybına uğraması retinom ile sonuçlanmakta, RB oluşması içinse ilave olarak 13q, 16q kayıpları veya 1q, 2p, 6p, 13q'da artış olması gerekmektedir.³

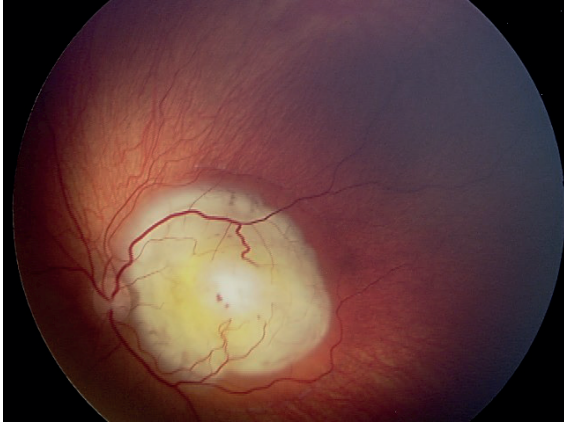
Bunların dışında *BCOR* mutasyonları, hatalı metilasyonlar, histon modifikasyonları gibi pek çok epigenetik değişiklikler RB oluşumu, tümörün seyri ve prognozu üzerinde belirleyici rol oynamaktadır.³ Mutasyonlu genin babadan gelmesi halinde RB gelişme olasılığı daha fazladır.³ Tüm olguların %2'sinde *RB* gen allelleri normal olmasına rağmen *MYCN* onkogen amplifikasyonuna bağlı olarak erken yaşta tek taraflı ve saldırgan seyirli RB görülebilmektedir.⁴

İnsanda RB'un retinada kırmızı-yeşil kon fotoreseptör hücre prekürsörlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.⁵ Tümör gelişimi iç retinaya doğru olursa endofitik, dış retinaya doğru yönelirse ekzofitik paternler oluşmaktadır. Retinoblastomların %3'ü belirgin bir kitle oluşturmamakta, gangliyon

tabaka içinde gelişerek yaygın infiltratif paterni meydana getirmektedir.⁶ Sporadik olguların ortalama tanı yaşı 18-24 ay arasındadır ve hemen tamamı tek taraflı ve tek odaklı görülürken kalıtsal RB'ların ortalama tanı yaşı 12-18 ay arasındadır ve %85'i çift taraflı ve çok odaklıdır.² Kalıtsal RB'ların %5'inde başta pinealoblastom olmak üzere intrakraniyal ikinci bir kötü huylu tümör gelişme riski de bulunmaktadır.⁷

Tanısal Yaklaşımlar

Retinoblastomun en önemli iki klinik bulgusu lökokori (%60) ve şaşılık (%40). Bunları sırasıyla görmeye azalma ve göz çevresinde enflamatuar bulgular (yalancı preseptal selülit) takip eder.⁸ Retinoblastom tanısı koyabilmek için ofis şartlarında veya genel anestezi altında indirek oftalmoskopi ile pupilla dilatasyonu sonrası fundus muayenesi yapmak çoğu zaman yeterlidir. Tipik RB kirli beyaz sarı arası renkte, üzerinde lezyon içine giren damarların olduğu bir kitledir (**Şekil 1**). Tanıyı desteklemek, olası göz dışı yayılımı araştırmak veya ayırıcı tanıda yararlanmak amacıyla ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT), fundus fluorescein anjiyografisi (FFA) ve optik koherens tomografi (OCT) gibi ek yöntemler kullanılmaktadır.

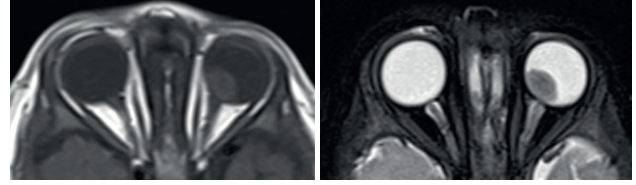


Şekil 1: Makula ve jukstapapiller yerleşimli tipik retinoblastom odağı. Bazı büyük retina damarları kitlenin içine girmektedir.

USG gözün aksiyel uzunluğunu belirlemek, tümörün yaygınlığını ve eşlik eden retina dekolmanını görmek, boyutlarını hesaplamak, sklera dışı yayılımı tespit etmek ve uygulanan tedavinin etkinliğini belgelemek amacıyla her hastada rutin olarak yapılmaktadır. Heterojen ekojenik bir kitle, içinde kalsifikasyon ve bunun yarattığı orbitada gölgelenme etkisi temel bulgulardır.⁹

Yüksek çözünürlüklü MRG, evrelendirme, optik sinir tutulumu, göz dışı orbita uzanımı ve merkezi sinir sistemi yayılımı belirlemek için oldukça yararlıdır ve standart protokoller oluşturulmuştur.¹⁰ Ayrıca, kalıtsal olgularda tanı anında ve sonrasında

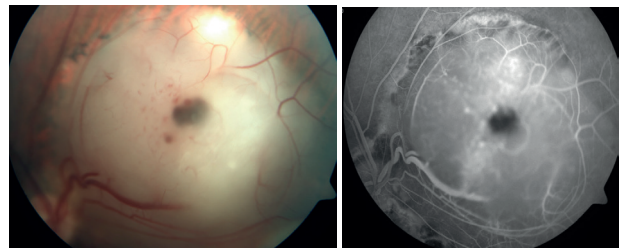
da 6 yaşına kadar 6 ayda bir tekrarlanmasını öneren merkezler bulunmaktadır. RB tipik olarak T1 serilerde hafif hiperintens (parlak), T2 de ise hipointens (koyu) görünüm verir (**Şekil 2**). Kontrast ile tümörde aydınlanma izlenir ve bu yağ baskılama tekniği ile daha da artırılabilir. Kontrast sonrası optik sinirlerde hiperintensite artışı olmamalıdır. Ağır T2 ağırlıklı serilerde CISS (constructive interference in steady state), FIESTA (fast imaging employing steady state acquisition) ve DRIVE (driven equilibrium) sekansları ile göz içinde çok daha ayrıntılı tümör dokusu ve vitreus görüntülemeleri yapılabilmektedir.¹¹



Şekil 2: Aksiyel orbita MRG'de (A) T1 ağırlıklı kesitte tümör vitreusa göre hafif hiperintens görünümündedir, (B) T2 ağırlıklı kesitte tümör vitreusa göre hipointens karakterdedir.

BT'de en önemli bulgu kitle içinde belirgin veya dağınık noktasal kalsifikasyonlar izlenmesidir. Bu bulgu Coats hastalığı ayırımında yararlı olabilmektedir ancak bu yöntemin radyasyona bağlı onkogenezi riski nedeniyle özellikle kalıtsal olgularda mutlak zorunluluk olmadıkça kullanılmaması önerilmektedir.⁶

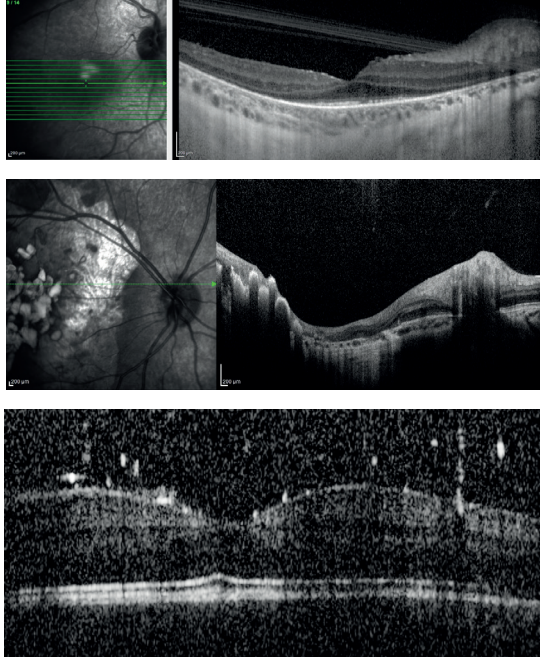
FFA'da RB yer yer hipo ve hiperfloresandır, sızdırma ve geç boyanma izlenir, tümör üzerinde ve içine giren genişlemiş ve normal dolan damarlar görüntülenebilir (**Şekil 3**). Ayırıcı tanıda en büyük zorluğu çıkaran Coats hastalığında ise farklı olarak damarlar retina yüzeyindedir, telanjiektattiktir ve periferinde perfüze olmayan alanlar bulunabilmektedir.



Şekil 3: Retinoblastomada FFA, (A) tip II maküler tümörün renkli fundus görünümü, (B) FFA tümör yüzeyinde ve içindeki damarlar; ayrıca tümör yüzeyden içeri yönelen damarları göstermektedir; bu bulgular Coats hastalığından ayırmada önemlidir.

OCT RB'da önemli bilgiler verebilmektedir (**Şekil 4**). Açık renk fundus zemininde yeni oluşan, klinik olarak görülemeyen küçük intraretinal tümörler, kriptik tümörler (iç veya dış retinada yuvarlak hiper-reflektif lezyonlar), gerilemiş tümörlerden kaynaklanan intraretinal nüksler, peripapiller bölgede olan canlanmalar, koroidea yayılımı, optik sinire invazyon, epiretinal ve epipapiller tohumlanmalar OCT ile daha ayrıntılı ve erken

dönemde ortaya konabilmektedir.^{6,12,13} Bunlar dışında tedavi komplikasyonlarının izlenmesi ve foveanın incelenerek görme prognozunun belirlenmesinde de kullanılmaktadır.⁶



Şekil 4: Retinoblastomlu gözde SD-OCT (A) foveaya yakın intraretinal küçük bir odağın belirlenmesinde etkili olmuştur, (B) makulada yer alan tümör ile disk arasında tümör tutulumunun olmadığını ve bu alanda atrofi olduğunu göstermektedir, ek olarak tümördeki kalsifikasyonların gölgelemesi mevcuttur (C) retina önünde ve vitreusta tümör tohumlarını göstermektedir.

Tüm bu geleneksel tanı yöntemleri dışında son yıllarda sıvı biyopsisi ile yapılan multi-omics çalışmaları önem kazanmıştır. Ön kamara sıvı örneklerinde eksozom, dolaşan tümör hücreleri, microRNA, cell-free (cf) DNA ve dolaşan tümör (ct) DNA bakılarak tümörün genetik zemini, tedaviye olası cevabı ve prognoz üzerinde belirleyici bilgiler edinilmektedir.¹⁴ Aköz kullanılarak *RBI* gen mutasyonları, *MYCN* amplifikasyonları, 1q ve 6p artışları gösterilebilmektedir.¹⁴ Aközde 6p artışı bulunması halinde tümörde tekrarlama riski olup enükleasyon olasılığının 10 kat arttığı, saldırgan bir histopatolojiye sahip olduğu ve bulut tipi tohumlanmada 2 kat artış olduğu ortaya çıkarılmıştır.^{14,15} *BCOR* mutasyonu belirlenmesi metastaz riskinin arttığı anlamına gelmektedir. Tedavi süresince ctDNA takibi yapılarak tümörün son cevabı ve prognoz hakkında öngöründe bulunabilmek mümkün hale gelmiştir.¹⁶

Sınıflandırma

Retinoblastom için tarihsel olarak Reese-Ellsworth, Abramson-Grabowski, St. Jude Hastanesi, uluslararası derecelendirme sistemi gibi pek çok sınıflama geliştirilmiş olmasına rağmen günümüzde iki uygulama öne çıkmaktadır.¹⁷ Bunlardan ilki Murphree tarafından çok sayıda uzmanların katılımıyla oluşturulan uluslararası retinoblastom sınıflamasıdır (**Tablo 1**).¹⁸ A ile E arası gruplandırılan bu sistemde tümörün göz içinde yaygınlığı, özellikle vitreus ve subretinal alanda tohum varlığı dikkate alınmakta ve tedaviye cevapta esas tutulmaktadır. Grup A en iyi, grup E ise en olumsuz prognozu ifade etmektedir.¹⁸ Bu sistem halen çok yaygın olarak kullanılmakla beraber grup D ve E ölçütleri üzerinde tam uzlaşma olmaması en büyük sorunu oluşturmaktadır. 2017 yılında sekizinci gözden geçirilmesi yapılan American Joint Committee on Cancer (AJCC) girişiminin hazırladığı RB sınıflaması daha ayrıntılı klinik (**Tablo 2**), histopatoloji, uzak metastaz ve genetik özellikleri de içerdikleri için tercih edilir duruma gelmiştir.¹⁹

Tablo 1: Retinoblastomun uluslararası sınıflaması (Murphree)

Grup	Kısa tanımı	Özellikler
A	Küçük	Boyut < 3 mm
B	Daha büyük, makula, jukstapapiller, subretinal sıvı	Boyut > 3 mm veya Tümör makulada, foveaya 3 mm'den daha yakın, Tümör optik diske 1.5 mm'den daha yakın Tümörden 3 mm'den daha fazla uzağa yayılmayan subretinal sıvı
C	Yerel tohumlar	Tümörden 3 mm'den daha fazla uzağa yayılmayan subretinal tohum Tümörden 3 mm'den daha fazla uzağa yayılmayan vitreusta tohum Tümörden 3 mm'den daha fazla uzağa yayılmayan subretinal ve vitreusta tohum
D	Yaygın tohumlar	Tümörden 3 mm'den fazla uzağa yayılan subretinal tohum Tümörden 3 mm'den fazla uzağa yayılan vitreusta tohum Tümörden 3 mm'den fazla uzağa yayılan subretinal ve vitreusta tohum
E	Yaygın tümör	Neovasküler glokom, vitreus veya ön kamarada kanama, post laminer, orbita veya ön kamaraya tümör yayılımı, koroidea içine 3 mm'den fazla yayılım

Tablo 2: Retinoblastomun AJCC (American Joint Committee on Cancer) klinik sınıflaması

cT (klinik tümör) Kategorisi	cT Kriterleri
cTX	Göz içi tümör varlığı bilinmiyor
cT0	Göz içinde tümör yok
cT1	İntraretinal tümör ve kenarından 5 mm'den uzağa yayılmayan subretinal sıvı
cT1a	Tümör 3 mm'den küçük ve optik disk ve foveadan en az 1.5 mm uzakta
cT1b	Tümör 3 mm'den büyük ve optik disk ve foveaya 1.5 mm'den yakın
cT2	Göz içi tümör ve eşlik eden retina dekolmanı, vitreusta veya subretinal tohumlanma
cT2a	Tümörden 5 mm uzağa yayılan subretinal sıvı
cT2b	Vitreual ve/veya subretinal tohumlanma
cT3	İleri aşamada göz içi tümörleri
cT3a	Fitizis veya pre-fitizis bulbi
cT3b	Koroidea, pars plana, siliyer cisim, lens, zonüller, iris veya ön kamara invazyonu
cT3c	Göz içi basıncı artışı, neovasküler glokom ve/veya buftalmus
cT3d	Hifema ve/veya masif vitreus kanaması
cT3e	Aseptik orbital selülit
cT4	Orbita ve optik sinire yayılım
cT4a	Radyolojik olarak optik sinir kalınlaşması, retrobulber optik sinir ve orbita tutulumu
cT4b	Klinik olarak belirgin orbital kitle ve proptozis

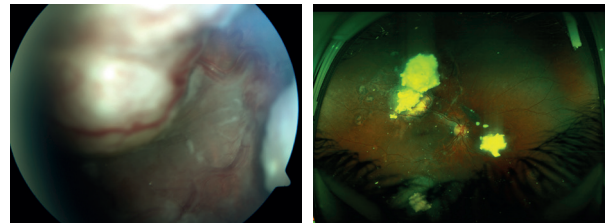
Yönetim

Kesin tanı konduktan, tümörün grup veya evresi belirlendikten ve gerekli görüntüleme tetkikleri yapıldıktan sonra RB gecikilmeden tedavi edilmelidir. Halen dünyadaki tüm RB merkezlerince kabul görmüş gerekçeli standart tedavi protokolleri bulunmamaktadır. Her merkez kendi deneyimi ve madde olanakları içinde güncel tedavi seçeneklerini sunmaktadır. Halen en yaygın intraarteryel kemoterapi (IAC), intravenöz sistemik kemoterapi (IVC), intravitreal kemoterapi (IVM), plak brakiterapi, kryoterapi ve daha az sıklıkta transpupiller termoterapi (TTT) uygulanmaktadır.²⁰ Grup A hemen daima yerel yöntemlerle, B ise yerine, diğer tümörlerin ve diğer gözün durumuna göre çoğu zaman yerel yöntemlerle tedavi edilmektedir. Üç aylıktan küçük ve 5 kg'dan hafif bebeklerde yerel yöntemler ile başarı elde edilemeyecek tüm tümörler (grup C ve üzeri) için sistemik kemoterapi verilmelidir, 6 aylıktan sonra gerekli durumlarda IAC'ye geçilebilir.⁶ Sonraki kısımda bir retinoblastom kliniğinde her gün karşılaşılan gerçek yaşam senaryolarında hakim olan tedavi felsefesi özetlenmiş ve pratik açıdan literatür bilgileri ile beraber yazarların yönelimleri de yansıtılmıştır.

1. Tek taraflı RB:

Grup E ve görme potansiyeli olmayan, total retina dekolmanı eşlik eden ileri grup D gözlerde birincil enükleasyon en önce düşünülmelidir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan IAC sonrası grup E ve ileri D gözlerin sağkalım oranı %50'nin altındadır, bu başarılsa dahi çoğu kez en iyi ihtimalle fitizis ile sonuçlanmaktadır. Bu aşamaya gelinceye kadar hastanın ortalama 20 kez ofis ve/veya genel anestezi muayenesine maruz kalacağı hesaplanmaktadır.⁶ Bu grup gözler ayrıca MRG veya USG ile her zaman tespit edilemeyen koroidea ve lamina kribroza üzerinden optik sinir invazyonu gibi histopatolojik risk faktörleri de taşıyabilmekte ve bunlara bağlı olarak ileri aşamalarda beyin ve uzak organ metastazları ile karşılaşabilmektedir.²¹

Klasik tek taraflı grup D gözlerde IAC en sık tercih edilen birincil tedavi yöntemidir ve başarı oranı %76.6 ile %78 arası değişmektedir.^{22,23} Aynı grup gözlerde karboplatin, etoposid ve vinkristinden oluşan sistemik VEC kemoterapi protokolü %46-%78 arası başarı sağlamaktadır (Şekil 5).^{22,23} Grup C'de IAC ile başarı %90'ın üzerindedir.⁶ Dolayısı ile tek taraflı grup C ve D olgularda birincil IAC ilk sıra tedavi olarak öne çıkmaktadır. Bu gözlerde intraretinal veya 3 mm'den küçük nüksler görüldüğü takdirde yerel yöntemler (kryoterapi, TTT) uygulanabilir.^{2,6} Daha büyük tümör tekrarında enükleasyon ilk seçenek olmalıdır, 3-4 kez IAC sonrası oluşan nükslerin sistemik kemoterapiye cevap verme olasılığı düşüktür. Aynı şekilde 6-8 kür sistemik kemoterapi sonrası oluşan büyük bir nüksün IAC'ye cevap verme olasılığı %50'nin altındadır.⁶ Tümör subretinal, retinal ve vitreusta yaygın tohumlanma tarzında tekrarladıysa enükleasyon yine en geçerli yol olarak kabul edilmektedir. Halen tek taraflı RB'da en fazla kaç kez IAC yapılabileceği konusunda fikir birliği yoktur, bazı merkezler birincil olarak en fazla 4 kez, kurtarma tedavisi olarak ise 3 kez IAC önermektedir.²



Şekil 5: Grup C retinoblastom (A) Tedavi öncesi, (B) 6 döngü sistemik kemoterapi sonrası gerilemiş ve tümüyle kalsifik olmuş tümör odakları.

2. Bilateral RB:

Tedavi yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen çift taraflı RB'ların %65'inde bir göze, %2-%6 olguda ise iki göze enükleasyon yapılması gerekebilmektedir. Bir gözün grup E diğerinin A veya B olması halinde ileri grup göze enükleasyon, diğerine yerel tedaviler yapılmaktadır. Diğer gözde de grup C ve üzeri mevcutsa sistemik kemoterapi başlanması önerilmektedir. Tümör tekrarının gören iyi gözde olması durumunda sayı sınırlaması olmadan IAC veya IVC ile gözün kurtarılmasına çaba harcanmalıdır. Melfalan veya CEV protokollerinde toksik sınıra ulaşılması durumunda plak brakiterapi seçenek haline gelmekte ve bu yöntemin vitreusta tohumlanma durumunda da etkili olduğu bildirilmektedir.²⁴

Geçmiş yıllarda vitreusta yaygın tohumlanma gözün mutlak kaybı ile sonuçlanırken intravitreal kemoterapi (IVM: genellikle melfalan ve topotekan) uygulamalarıyla çoğu göz artık kurtarılabilmektedir.⁶ Grup C ve D gözlerde IVM tanısı sonrası ilk tedavi olarak yapılmamalıdır, IAC veya IVC tamamlanmasını takiben %50 hastada vitreus tohumları bu tedavilerin etkisi ile kaybolmaktadır ve bu sonuca aylar sonra ulaşılabilir.⁶ Persistan veya nüks tohumlanma belirlendiği zaman ise 1-2 hafta aralarla 10 kez IVM yapılması mümkündür ancak 3-4 enjeksiyon sonrası tohumlanma devam ediyorsa direnç kabul edilmeli veya yeni bir solid odak aranmalıdır.²⁵ Disk üstünde tohum varlığı dikkatle değerlendirilmesi gereken özel bir durumdur ve post laminer yayılma riski nedeniyle yoğunluğa göre enükleasyon daha güvenli bir seçenek olabilir. Ön kamarada tohumlanma olması güncel tedaviler sonrası enükleasyon yapılan gözlerin yaklaşık %23-%67'si arasında görülmektedir.²⁶ Yakın zamana kadar gözün mutlak kaybı ve artmış metastaz riski anlamında yorumlanan bu bulgu bikameral melfalan enjeksiyonu ile tedavi edilebilmektedir.²⁶

Tedavilere cevabın tarafsız ve kıyaslanabilir olarak değerlendirilebilmesi için RB-RECIST ölçütleri geliştirilmiştir. Bunun için sabit RB odağı, vitreus tohumlanması ve subretinal tohumlanma ayrı ayrı değerlendirilmektedir.²⁷

Tedavi Komplikasyonları

Tedaviye bağlı komplikasyonlar sistemik veya oküler olabilir. Oküler komplikasyon gelişmesinde tedavi metodlarından en riskli olan IVM, sistemik komplikasyonların gelişimi için ise en çok risk teşkil eden IVC'dir.

- 1. IAC komplikasyonları:** Retinal ve koroidal vasküler oklüzyonlar, koroidal atrofiler, retina pigment epitel değişiklikleri görülebilir.²⁸ Bunların dışında orbita yağ atrofisine bağlı enoftalmus, kranial sinir felçleri (çoğu

geçici), madarosis, yapılan taraf ciltte eritem, ödem oluşabilmektedir.²⁸ Melfalan dozu yüksek tutulursa nötropeni ve IAC işlemi sırasında bradikardi ve oksijen doygunluğunun düşmesi genellikle göz hekiminin bilgisi dışında gerçekleşmektedir.²⁸

- 2. IVC komplikasyonları:** Özellikle 6 aydan küçük bebeklerde işitme kayıplarına dikkat edilmelidir. Daha ileri yaşlarda akut miyeloid lösemi az da olsa görülebilmektedir.^{6,23}

- 3. IVM komplikasyonları:** Tam görme kaybı ile sonuçlanan ağır retina toksisitesi görülebilmektedir. Bu durum hem retina ven oklüzyonu gibi yaygın hemoraji ve ödem, hem de retinal arter oklüzyonu gibi yaygın iskemi bulguları vermektedir.²⁹ Bu komplikasyon kullanılan teknik, enjeksiyon sayısı veya arka vitreus dekolmanı varlığından bağımsız olarak hastanın melfalana olan kişisel duyarlılığından kaynaklanmaktadır.²⁹ Retina pigment epitel değişiklikleri sık görülen komplikasyonlardandır ve melfalan dozuna bağlı olduğu düşünülmektedir.²⁵ Enjeksiyon sırasında Cloquet kanalına dikkat edilmeli, bu kanalın içine ilaç vermekten kaçınılmalıdır.⁶

Metastatik Hastalık

Retinoblastomda metastatik hastalık ekstraoküler yayılım halinde, lokal veya uzak metastaz olarak görülebilir. Güncel takip ve tedavi yaklaşımlarının benimsendiği gelişmiş ülkelerde hastalığın ekstraoküler yayılım ile prezente olma oranı %3'ün altındadır. Daha az gelişmiş ülkelerde ise tanı anında veya tedavinin reddi nedeni ile görülebilen ekstraoküler yayılım ve orbital hastalık gelişmiş ülkelere göre daha sık görülmektedir.³⁰ Bu nedenle gelişmiş ülkelerde görülen metastatik retinoblastomun, daha ziyade tedavinin ilerleyen aşamalarında görülen, optik sinir veya leptomeninks yolu ile izlenen metastazlar olduğu söylenebilir. Santral sisteminden sonra metastazın ve hematojen yayılımın görülebileceği yerler kemik, kemik iliği ve daha nadir olmak üzere karaciğerdir. Retinoblastom sistemik kemoterapinin uygulandığı kemosensitif bir tümör olarak değerlendirilse de, metastatik retinoblastom konvansiyonel kemoterapiye aynı ölçüde olumlu yanıt vermemektedir. Yaklaşımlar farklı merkezlerde değişkenlik gösterebilmekle birlikte, temelde *International Retinoblastoma Staging System* tarifine göre Evre IVa ve IVb sınıftaki tüm metastatik retinoblastom olguları için tedavinin çekirdeği: karboplatin, tiotepa ve etopozididen oluşan yüksek doz kemoterapi; ek olarak otolog kök hücre kurtarması ve nakli ile bu tedavilerden sonra geride kalan rezidü hastalığın durumu değerlendirilerek kullanılabilecek ilave radyoterapiden oluşmaktadır.^{31,32}

Sonuç

Çocukluk çağıının en sık görülen intraoküler tümörü olan retinoblastomun gelişim sürecinde, tanı anında ve tedavi konusundaki yenilikler görülmeye devam etmektedir. Sınırlı, intraoküler hastalıktan, uzak metastazın görüldüğü hastalığa uzanan bir yaygınlıkta hastalık görülebilir. Primer ve sekonder tedavi yöntemleri hastanın demografik özellikleri, hastalığın yaygınlığı, intraoküler hastalığın klinik özellikleri ile doğrudan ilişkilidir.

Kaynaklar

1. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012; 379(9824):1436-1446.
2. Scheffler AC, Kim RS. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma. *Faculty Reviews*. 2021;10:51.10.12703/r/10-51. eCollection 2021.
3. Bouchoucha Y, Matet A, Berger A, et al. Retinoblastoma: from genes to patient care. *Eur J Med*. 2023;66:10.1016/j.ejmg.2022.104674.
4. Rushlow DE, Mol BM, Kennett JY, et al. Characterization of retinoblastomas without RB1 mutations : genomic, gene expression, and clinical studies. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):327-334.
5. Singh HP, Wang S, Stachelek K, et al. Developmental stage-specific proliferation and retinoblastoma genesis in RB-deficient human but not mouse cone precursors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(40):E9391-E9400.
6. Munier FL, Beck-Popovich M, Chantada GL, et al. Conservative management of retinoblastoma: challenging orthodoxy without compromising the state of metastatic grace. "Alive, with good vision and no comorbidity". *Prog Retin Eye Res*. 2019;73:100764.
7. de Jong MC, Kors WA, de Graaf P, et al. Trilateral retinoblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1157-1167.
8. Zhang Y, Wang Y, Zhi T, Jin M, Huang D, Ma X. Clinical characteristics, treatment and prognosis of infants with retinoblastoma: a multicenter, 10-year retrospective analysis. *BMC Pediatr*. 2023;9:23(1):229.
9. Zilelioğlu G, Gündüz K. Ultrasonic findings in intraocular retinoblastoma and correlation with histopathologic diagnosis. *Int Ophthalmol*. 1995;19(2):71-75.
10. de Graaf P, Goricke S, Rodjan F, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol*. 2012;42(1):2-14.
11. de Graaf P, Jansen RW, Galluzzi P, de Jong MC. Advances in imaging in ocular oncology: a radiologist's perspective. In: Chawla BV, Aronow ME, eds. *Global Perspectives in Ocular Oncology*. Springer; 2022:83-100.
12. Stathopoulos C, Tripathi D, Moulin A, Beck-Popovich M, Munier FL. Retinal and optic nerve relapse in retinoblastoma secondary to epiretinal and epipapillary vitreous seeds implantation documented by optical coherence tomography. *Ophthalmic Genet*. 2022;43(6):850-854.
13. Berry JL, Cobrinik D, Kim JW. Detection and intraretinal localization of an 'invisible' retinoblastoma using optical coherence tomography. *Ocul Oncol Pathol*. 2016;2(3):148-52.
14. Gerrish A, Jenkinson H, Cole T. The impact of cell-free DNA analysis on the management of retinoblastoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1570.
15. Francis JH, Richards AL, Mandelker DL, et al. Molecular changes in retinoblastoma beyond *Rb1*: next-generation sequencing. *Cancers (Basel)*. 2021;13(1):149.
16. Xu L, Kim ME, Polski A, et al. Establishing the clinical utility of ctDNA analysis for diagnosis, prognosis, and treatment monitoring of retinoblastoma: the aqueous humor liquid biopsy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1282.
17. Murphree AL, Chantada GL. Retinoblastoma staging and grouping. In: Singh AD, Murphree AL, Damato BE, eds. *Clinical Ophthalmic Oncology, Retinoblastoma*. Springer; 2015:29-37.
18. Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Clin Ophthalmol North Am*. 2005;18(1):41-53.
19. Mallipatna AC, Gallie BL, Chevez-Barrios P, et al. Retinoblastoma. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. 2017: 819-831.
20. Schaiquevich P, Francis JH, Cancela MB, Carcaboso AM, Chantada GL, Abramson DH. Treatment of retinoblastoma: what is the latest and what is the future. *Front Oncol*. 2022;12:822330.
21. Tomar AS, Finger PT, Gallie B, et al. High-risk pathologic features based on presenting findings in advanced intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2022;129(8):923-932.
22. Kiratlı H, Koç İ, Inam O, Varan A, Akyüz C. Retrospective analysis of primarily treated group D retinoblastoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(11):2225-2231.
23. Shields CL, Bas Z, Laiton A, et al. Retinoblastoma: emerging concepts in genetics, global disease burden, chemotherapy outcomes, and psychological impact. *Eye*. 2023;37(5):815-822.
24. Schlüter S, Bornfeld N, Valiyev E, et al. Combination of brachytherapy and intravitreal chemotherapy in the treatment of retinoblastoma with vitreous seeding. *Ocul Oncol Pathol*. 2022;8(1):64-70.
25. Koç İ, Kiratlı H, Chawla B. Update on intravitreal chemotherapy for retinoblastoma. *Adv Ophthalmol Optom*. 2021;6:101-118.
26. Stathopoulos C, Beck-Popovich M, Moulin AP, Munier FL. Ten-year experience with intracameral chemotherapy for aqueous seeding in retinoblastoma: long-term efficacy, safety, and toxicity. *Br J Ophthalmol*. 2022;bjo-2022-322492.
27. Berry JL, Munier FL, Gallie BL, et al. Response criteria for intraocular retinoblastoma: RB-RECIST. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28964.
28. Kocharian G, Gobin YP, Kharas N, Knopman J, Francis JH, Abramson DH. Advancements in super-selective catheterization and drug selection for intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a 15-year evolution. *J Neurointerv Surg*. 2023;jnis-2023-020109.

29. Kim JW. Treatment algorithms for intraocular retinoblastoma: an ocular oncologist's perspective. In: Chawla BV, Aronow ME, eds. *Global Perspectives in Ocular Oncology*. Springer; 2022:63-69.
30. Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(11):1432-1436.
31. Chantada G, Doz F, Antoneli CB, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):801-805.
32. Dunkel IJ, Piao J, Chantada GL, et al. Intensive Multimodality Therapy for Extraocular Retinoblastoma: A Children's Oncology Group Trial (ARET0321). *J Clin Oncol*. 2022;40(33):3839-3847.

**Prof. Dr. Hayyam KIRATLI**

Yazar 1988'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde lisans eğitimini ve 1995'te Göz Hastalıkları bölümünde uzmanlık eğitimini tamamladıktan sonra 1999 yılında doçent ve 2005 yılında profesör ünvanını kazanmıştır. Halen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde öğretim üyesi olarak görev yapmaktadır. Oküler onkoloji alanında detaylı çalışmaları mevcuttur.