

DERLEME

REVIEW

Retinoblastomda Epidemiyoloji, Genetik, Patoloji ve Klinik Özellikler**Epidemiology, Genetics, Pathology and Clinical Features in Retinoblastoma**¹ Lütfi Raşid ALKAN / ORCID No: 0009-0001-7557-3810² Hatice Tuba ATALAY / ORCID No: 0000-0002-1847-615X¹⁻² Gazi Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 20/06/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10.37783/CRJ-0380**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Emniyet mah. Mevlana Bulvarı No:29 Yenimahalle/Ankara**Tel./Phone:** +90 531 010 7688 **E-posta/E-mail:** mdrasidalkan@gmail.com**ÖZ**

Retinoblastom, çocukluk çağında en sık görülen intraoküler malignitedir. Retinoblastom hastalarının %95'i 5 yaşından küçüktür. RB1 gen mutasyonu hastalığın genetiğinden başlıca sorumludur. Ancak son yıllarda başka genlerin de etkili olduğu ve farklı prezentasyonlara sebep olabileceği gösterilmiştir. Retinoblastomun tedavisinde Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması yol gösterici olsa da son dönemde tümör için TNM sınıflamasının daha kullanışlı olabileceği öne sürülmüştür. Farklı görünümlere ve bulgulara sahip olan retinoblastomun tanısında birçok görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Retinoblastomun tedavisi karmaşıktır ve hastaya özel yapılması gerekmektedir. Tecrübeli bir oftalmolog, pediatrik onkolog, girişimsel radyolog ve radyasyon onkolojisi iş birliği son derece önemlidir. Buna rağmen hala net ortaya konulamayan genetiği, sınıflandırmadaki farklı düşünceler ve buna bağlı yönetiminde oluşabilecek değişiklikler nedeni ile retinoblastomda aydınlatılamayan birçok konu mevcuttur.

Anahtar kelimeler: Retinoblastom, retinoblastom genetiği, retinoblastom tedavisi

Abstract

Retinoblastoma is the most common intraocular tumor in childhood. 95% of retinoblastoma patients are younger than 5 years old. The RB1 gene mutation is mainly responsible for the genetics of the disease. However, in recent years, it has been shown that other genes are also effective and may cause different presentations. Although the International Retinoblastoma Classification is guiding in the treatment of retinoblastoma, it has recently been suggested that the TNM classification may be more useful for the disease. Many imaging methods are used in the diagnosis of retinoblastoma. Treatment of retinoblastoma is complex and needs to be tailored to the patient. Collaboration with an experienced ophthalmologist, pediatric oncologist, interventional radiologist, and radiation oncology is important. Despite this, there are many issues that cannot be clarified in retinoblastoma due to the genetics that are still not clearly revealed, different ideas in the classification, and the changes that may occur in its management.

Key words: Retinoblastoma, genetics of retinoblastoma, treatment of retinoblastoma

Epidemiyoloji

Retinoblastom, çocukluk çağında en sık görülen intraoküler malignitedir. Her yıl tüm dünyada 20 000, ABD'de 200 yeni vaka saptanmaktadır. Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalarda, tüm dünyada her 16 000 ile 28 000 doğumda 1 yeni retinoblastom vakası izlenmektedir.¹⁻² Hispanik'lerde, beyaz olmayan ırkta, sosyoekonomik düzeyi düşük-orta seviye ülkelerde daha yüksek insidans oranları bildirilmiştir.¹⁻³ Ayrıca ulusal gelişmiş-

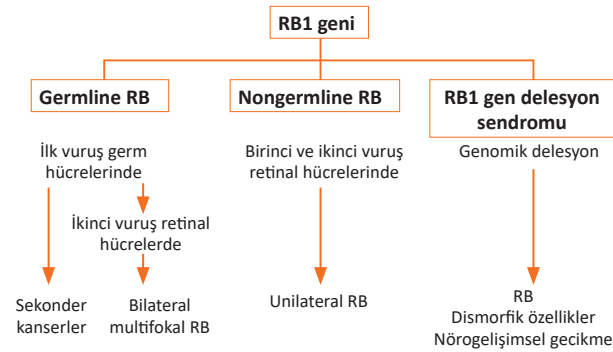
lik düzeyi ile ilişkisi incelendiğinde gelişmişlik düzeyi alt ve orta-alt olan ülkelerde ekstraoküler yayılım ve yüksek metastaz oranlarının sadece geç başvuru ile açıklanamadığı, ırksal yatkınlığın da etkili olabileceği gösterilmiştir.⁴

Retinoblastom hastalarının %95'i 5 yaşından küçüktür, bununla birlikte ailesel retinoblastomlar birinci aya kadar erken yaşlarda görülebilir.⁵ Retinoblastom, 2-3 yaş arasında pik yapar (tüm vakaların %75'i) ve en sık unilateral olarak görülür.⁶ Ortalama tanı yaşı 23,5 aydır, geri kalmış ülkelerde gelişmiş ülkelere göre tanı yaşı 16 ay daha geç olarak bildirilmiştir.⁴

Unilateral retinoblastom tanısı konulduktan 30 günden uzun süre sonra kontralateral gözde yeni bir retinoblastom lezyonu oluşumu, metakron retinoblastoma olarak adlandırılır, unilateral retinoblastom vakalarının sadece %1,5 ila %3'ünde görülür.^{7,8} Bilateral vakaların başlangıç yaşı, unilateral vakalardan ortalama 9 ay daha erkendir.⁶ Retinoblastomlu hastaların %80'den fazlası Afrika, Asya ve Latin Amerika'daki düşük ve orta gelişmişlik düzeyine sahip ülkelerde ortaya çıkmaktadır.

Retinoblastomun Genetiği

Bilateral retinoblastomlu hastaların unilateral retinoblastomla karşılaştırıldığında daha erken başlangıç yaşı, Knudson tarafından çift vuruş hipotezi ile 1971'de açıklanmıştır.⁹ Tümör başlangıcı için en az 2 mutasyon olayının gerekli olduğunu öne sürülmektedir. Bilateral retinoblastomda, ilk vuruş bir germline mutasyonundan oluşur ve bu nedenle herhangi bir somatik hücrede ikinci bir mutasyon tümör oluşumuna neden olmaktadır (Şekil 1). Unilateral retinoblastomda aynı hücrede 2 stokastik mutasyonun gerekmesi, bu nedenle tümör daha ileri yaşta ortaya çıkmaktadır.⁹



Şekil 1: RB1 mutasyon Şeması

Somatik mutasyonlar, fertilizasyondan sonra germ hücresi dışında herhangi bir hücrede meydana gelen genetik değişikliklerdir. Nokta mutasyon, büyük ve küçük delesyonlar ve promoter bölge hipermetilasyonu sonucu anlamsız (en sık), çerçeve kayması, ekleme bölgesi ve yanlış anlamalı mutasyonlar gelişebilmektedir.¹⁰ Germline mutasyonlar, bir kişinin genetik materyalinde ebeveynlerin yumurta/sperm hücrelerinden kaynaklanan değişikliklerdir. Bunların çoğu, Rb'nin yokluğuna veya Rb fonksiyonunun kaybına neden olan, 2-25 eksonları içindeki anlamsız veya çerçeve kayması mutasyonlarıdır.¹¹ Bu hipotez daha önce açıklanamayan epidemiyolojik bulgulara bir dayanak olsa da açığa kavuşturulması gereken eksik noktaları vardır. Retinoblastomlu 529 hastadan oluşan bir çalışmada, unilateral retinoblastomu olan hastaların yaklaşık %10'unda bir germline mutasyonunun saptandığı bildirilmiştir.¹²

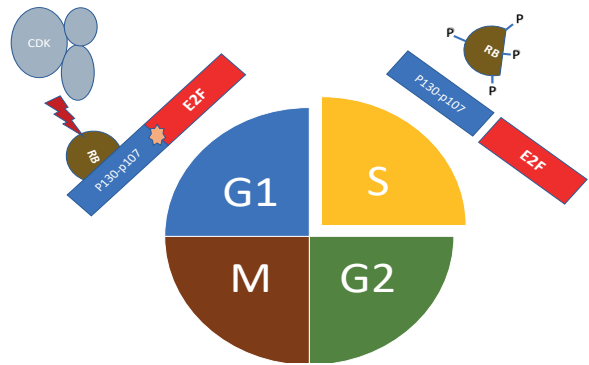
Aslında, hem unilateral hem de bilateral retinoblastomlu hastaların çoğunda ailede hastalık öyküsü bildirilmemiştir. Hastaların %10'unu oluşturan, aile öyküsü olan ve ailesel retinoblastom olarak adlandırılan bu grupta, hastalarda erken başlangıç ve bilateral tutulum görülmektedir.¹³

Ailesel retinoblastomlarda RB1 germline mutasyonu %90 olarak gösterilmiştir. De novo germline mutasyonu olan çocuklarda (germline mutasyonunun fertilizasyondan önce geliştiği bilindiği için) ovum ve spermde mutasyona sebep olabilecek maternal ve paternal kaynağı araştırıldığında genelde paternal alelde meydana geldiği görülmüştür ve bu da spermatogenez sırasında mutasyona yatkınlığı düşündürmektedir.¹⁴

De novo germline mutasyonu olan çocuklarda risk faktörlerini araştıran çalışmada, paternal risk faktörleri ileri baba yaşı, tıbbi radyasyon öyküsü, bazı meslekler (metallere veya böcek ilaçlarına maruz kalma), beslenme alışkanlıkları (yüksek oranda kurutulmuş et alımı) risk faktörü olarak gösterilmiştir. İleri maternal yaş ile de novo germline mutasyon arasında ilişki gösterilmemiştir.^{15,16}

1980'lerin başında 13q14 kromozomunda, ilk keşfedilen tümör süpresör gen olan 200 kilobazlık RB1 geni tanımlanmıştır. Bu gen, çoğu insan kanserinde inaktive olan, hücre döngüsünün anahtar yolağının korunmasında önemli bir role sahip olan RB proteinini üretmektedir.^{4,17,18}

Bir hücre mitoz geçirdikten sonra, bir fosfat, RB'yi ek fosfat gruplarından ayırır. Hipofosforile RB proteinini, E2F transkripsiyon faktörleri üreten genlerin promotör bölgelerine tersinir şekilde baskılamak için 2 ilgili protein olan p107 ve p130 ile etkileşime girer. RB protein grubu E2F'yi bloke ederek, DNA replikasyonunun meydana geldiği kritik adım olan G1'den S'ye hücre döngüsünün ilerlemesini engeller. S fazına girmek için RB'nin sikline bağımlı kinazlar (CDK) aracılığıyla ilerleyici fosforilasyonu yoluyla etkisiz hale getirilmesi gerekir. Yüksek düzeyde fosforile edilmiş RB, E2F promotörünü inhibe edemez ve bu nedenle hücre, tekrar mitozla doğru ilerlerken S aşamasına ulaşabilir (Şekil 2).¹⁹⁻²¹



Şekil 2: RB geni fosforilasyonu ile S fazına geçiş

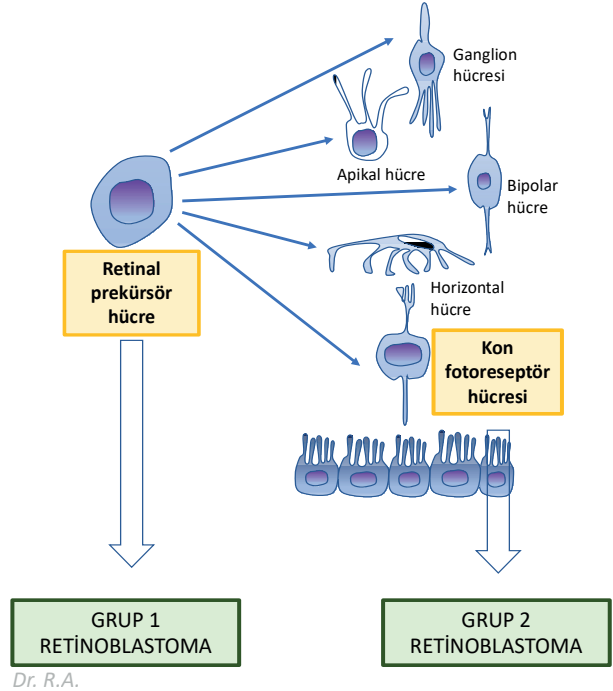
Çoğu retinoblastom vakasında RB1'deki fonksiyon kaybı mutasyonunu birincil başlatıcı olay olmasına rağmen, diğer genlerin de önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Örneğin MYCN, birçok farklı kanser türünde rol oynadığı iyi bilinen bir onkogendir. MYCN, RB/CDK yolu ile mekanik olarak bağlantılıdır ve retinoblastom tümörlerinin %3'ünün yüksek seviyelerde MYCN onkogen amplifikasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Dikkat çeken yanı ise çalışmalarda, tüm retinoblastom vakalarının %1'inin hiç RB1 mutasyonu olmadığı ve yüksek MYCN amplifikasyon seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir.^{22,23} MYCN ile amplifiye RB1+/+ olarak da ifade edilen bu alt tipin tek taraflı erken yaşta çocukları etkileyen, daha büyük tümörle kendini gösteren, az diferansiye agresif bir subgrup olduğu gösterilmiştir.⁹

Ailesel retinoblastomlarda bilateralite %66 iken ailesel olmayan retinoblastomlarda bilateralite %30 olarak bildirilmiştir. Ailesel retinoblastomlarda ve ailesel olmayan bilateral retinoblastomlarda RB1 germline mutasyonu %90 olarak gösterilmiştir.²⁴ Diğer ilişkili gen değişiklikleri MDM4, KIF14 (1q32), DEK onkogenlerinde aktivasyon, E2F3 (6p22) ve CDH11'in (16q22-24) kaybı sayılabilir.²⁵

Retinoblastomun Histopatolojisi

İnsan retinası rod, koni, horizontal, amakrin, bipolar ve ganglion hücreleri olmak üzere altı nöronal hücre ve bir glial hücre tipi olan Müller hüresinden oluşur. Bu hücrelerin hepsinin atası primitif retinal progenitör hücrededir (retinal prekürsör hücre, retinoblast).

Primitif retinal progenitör hücreler gelişiminin belirli aşamasında belirli hücrelere farklılaşabilir; örneğin, erken progenitör hücreler ganglion ve koni öncü hücrelerine, geç progenitör hücreler Müller, glial ve bipolar öncü hücrelere farklılaşabilir. En çok tartışılan konulardan biri, retinoblastomda orijin hücredir. Retinoblastom, optik çukurun iç tabakasından nöroektodermal kökenli hücrelerden oluşmaktadır. Kabul edilen öncül hücre, çoklu retinal hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip retinoblast veya primitif retinal progenitör veya prekürsör hücre (PRC) olarak farklı isimlendirmeleri olan hücre grubudur.²⁶ Gen ekspresyon profillerinden elde edilen son kanıtlar, orijin hücrelerin az diferansiye retinoblastom için primitif PRC, iyi diferansiye tümörler için koni hücresi olduğunu göstermektedir (Şekil 3).²⁷



Dr. R.A.

Şekil 3: Retinoblastom orijin hücreleri

Anaplazi terimi hücrel gelişim kapasitesinin arttığına göstergesidir, anaplastik hücreler ise histopatolojik olarak belirgin pleomorfizm, yüksek nükleus sitoplazma oranı, hiperkromatik çekirdekler, anormal nükleer konturlar, belirgin nükleoller ve normal polarite kaybı gösterirler. Retinoblastomun mikroskopik bulguları yüksek anaplazinin göstergesi olan koyu boyanan bazofilik çekirdekler, yüksek nükleus sitoplazma oranı, tümör nekrozu, apoptoz ve belirgin mitotik aktiviteye sahip küçük yuvarlak hücrelerin proliferasyonu olarak karakterize edilmiştir. Anaplazinin şiddeti ve yaygınlığı metastaz oranını %17-66 oranında artırabilmektedir.²⁷

Optik sinir invazyonu: Prelaminer (lamina cribrosa öncesi invazyon), laminar (lamina cribrosa invazyonu) ve postlaminer (lamina cribrosa'nın posteriorunun invazyonu) olarak tanımlanabilir.

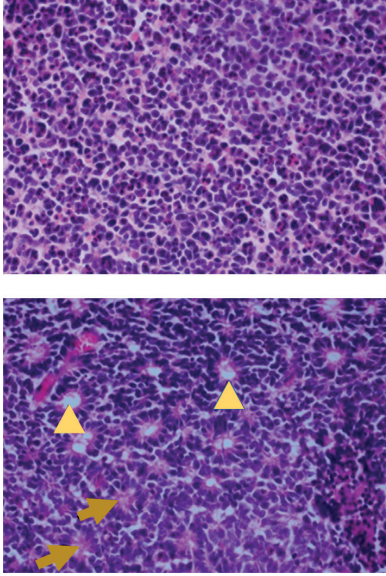
Koroidal invazyon: Yoğun olmayan (skleral komşuluğu <3 mm olan) ve yoğun (skleral komşuluğu 3 mm ve üzerinde olan koroidal invazyon) olarak tanımlanabilir.

Metastaz ve sağkalımın en önemli histolojik belirleyicileri (yüksek riskli histolojik özellikler): Cerrahi sınırdaki tümör olması, optik sinirin postlaminer invazyonu, koroidin yoğun invazyonu, ön segmentte tümör invazyonu olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda, hücrel anaplazi ve nükleer morfolojinin derecelendirilmesinin, yüksek riskli histolojik özelliklerin yokluğunda prognostik öneme sahip olduğu gösterilmiştir.²⁸

Retinoblastomdaki farklılaşma derecesi, elektron mikroskopu ve doku kültürü ile doğrulanan rozet ve flöret gelişimi ile belirlenmektedir. En az diferansiye olan, nöroblastik Homer Wright

rozetidir. Retina farklılaşması özellikleri olmayan bu formasyon aynı zamanda nöroblastomalar ve medulloblastomalar gibi diğer nöroblastik tümörlerde de görülebilir. Homer Wright rozetinin merkezi bir lümeni yoktur ve eozinofilik sitoplazmik süreçlerle doludur. Flexner-Wintersteiner rozeti, daha fazla fotoreseptör farklılaşmasının kanıtı olan rod ve koni hücrelerinin özelliklerini taklit eden iki oluşumu göstermektedir. Diğer nöroblastik tümörlerde nadiren görülen ve retina dokusuna doğru hücrel farklılaşmayı temsil eden retinoblastomanın bir özelliğidir. Bu rozetin görünümü, eozinofilik sitoplazmalı ve radyal olarak sıralanmış periferik yerleşimli çekirdeklerle sahip tek sıra kolumnar hücreler tarafından oluşturulur. Homer Wright rozetinin aksine hücreler, retinanın dış limitan membranına karşılık gelen, membranöz yapı ile kaplı merkezi bir lümeni çevreler.

Flöret olarak bilinen diğer formasyon ise fotoreseptör farklılaşmasını göstermektedir. Çiçek buketine benzeyen, çoğunlukla dökülmüş dış segmentlere bağlanan rod ve koni iç bölümlerden oluşan eğrisel hücre kümeleridir. Flöret, Flexner-Wintersteiner rozetinden daha yüksek derecede retinal farklılaşmanın göstergesidir (Şekil 4).²⁹



Şekil 4: (Üst) Retinoblastoma, hücre tabakaları oluşturan küçük, yuvarlak, mavi hücreli bir tümördür. (Alt) Retinoblastom, lümeninde nörofil bulunan Homer Wright rozetleri (oklar) veya şeffaf lümeni olan Flexner-Wintersteiner rozetleri (ok başları).

Retinoblastomun Tanısı

Semptomlar

Retinoblastom en sık ilk 18 ayda teşhis edilir ve hastaların %95'i, 5 yaşından küçüktür. En yaygın başvuru semptomu ve bulgusu lökokoridir.¹ (Şekil-5) Şaşılık ikinci en yaygın semptomdur ve deprivasyon ambliopisi sonucu ortaya çıkar. Bu yüzden şaşılık, tümör gelişim sürecinde lökokoriden daha sonra

ortaya çıkmaktadır. Görme azlığı, ağrılı kırmızı göz, gözde dış doğru büyüme ya da çıkıklık hastaların başvuru semptomları arasındadır. Ancak retinoblastomun pik yaptığı yaş itibarı ile preverbal dönemde görülebilmesi, unilateral tutulumun sıklığı ve diğer gözün sağlam olması halinde görme probleminin aile tarafından fark edilememesi, şaşılığın ambliopi gelişen hastalarda ortaya çıkması gibi nedenlerden çoğunlukla erken dönemde semptom vermemekte ya da bu belirtiler aile tarafından fark edilememektedir. Bu yüzden kırmızı refle testi mutlaka pediatrist, oftalmolog ya da aile hekimi tarafından ilk 1 yaşta yapılmalıdır. Kapak ödemi, propitozis ve ağrılı kırmızı göz ileri hastalık göstermektedir ve gelişmişlik düzeyi düşük ülkelerde bu semptomlar ile başvuru oranı daha yüksektir.⁴



Şekil 5: Lökokori

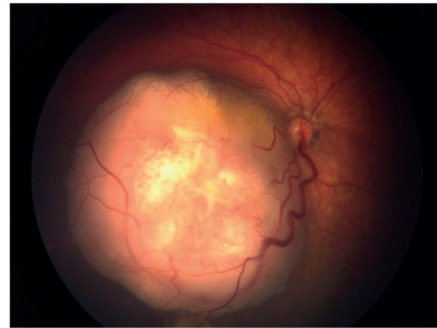
Klinik Bulgular

Retinoblastom tanısı klinik bulgular ile deneyimli bir oftalmolog tarafından konur.³⁰

Retinoblastom tipik olarak tek odaklı veya çok odaklı, iyi sınırlı, genişlemiş retinal damarları olan kubbe şeklinde bir retinal kitle olarak ortaya çıkar. Başlangıçta şeffaf ve görülmesi zor olsa da opak ve beyaz hale gelene kadar büyür. Küçük tümörler intraretinaldır. Temel olarak 3 tip büyüme paterni gösterir.

1. Ekzofitik Büyüme

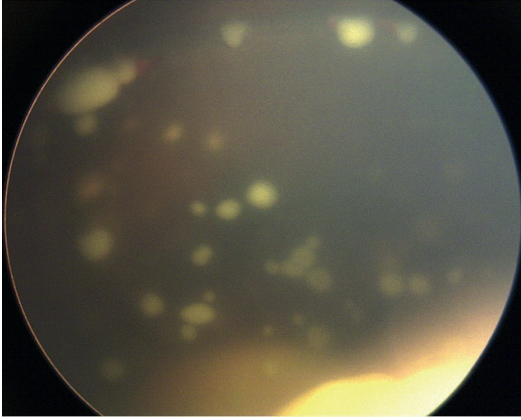
Vitreus boşluğundan uzağa doğru büyüyen ekzofitik büyüme paterninde tümör, dış retinal tabakalardan kaynaklanır ve yaygın retina dekolmanına neden olur.³¹(Şekil- 6) Bu büyüme paterninde dış retinal büyümeden dolayı subretinal tohumlar sık görülmektedir ayrıca koroid invazyon riski daha fazladır.³²



Şekil 6: Ekzofitik büyüme paterni, retinal damarların tümör üzerinde devam ettiğine dikkat ediniz.

2. Endofitik Büyüme

Vitreus boşluğuna doğru büyüyen endofitik paternde bir retinoblastom, iç retina katmanlarından kaynaklanır, vitreus boşluğunu aşamalı olarak doldurur ve vitreus tohumlarına neden olur.³¹ (Şekil-7) Kalsifikasyon içeren sarı-beyaz görünüm ya da vaskülarize pembe görünüm izlenebilir. Bazen, tümör bu iki büyüme modelinin bir kombinasyonu olabilir. Bu kombinasyon büyüme paterni daha ileri hastalık evresi ve daha fazla neovasküler glokom riski ile ilişkilendirilmektedir. Optik sinir invazyonu, hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti ve tümör lateralitesi ile tümör büyüme paterni arasında herhangi bir korelasyon gösterilmemiştir.³²



Şekil 7: Endofitik büyüme paterninde vitreus tohumlanması.

3. Diffüz İnfiltratif Büyüme

Diffüz infiltrate retinoblastom, belirgin kitle görünümüne sebep olmayan ve kalsifikasyonun olmadığı nadir bir paternidir. Genellikle daha büyük çocuklarda görülür ve insidansı %2'den azdır.³¹

Görüntüleme Yöntemleri

Retinoblastom tanısı klinik olmakla birlikte, ultrasonografi (US), floresein anjiyografi (FA), optik koherans tomografi (OCT), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yardımcı testler hastalığın belgelenmesinde ve ayrıca tanıda yardımcı olur.^{33,34} MRG, ailesel retinoblastomda optik sinir invazyonunu tespit etmek ve trilateral retinoblastom açısından pinealoblastom taraması yapmak için en uygun yöntemdir.

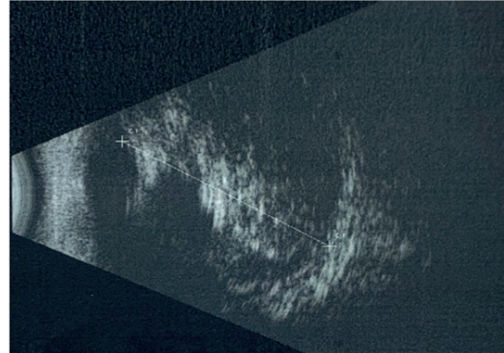
FA

Ayrırtıcı tanıda yardımcı olarak kullanılabildiği gibi tedaviden sonra tümörü ve ilişkili vasküler ve retinal değişiklikleri değerlendirmek için faydalı olduğu gösterilmiştir. Lokal tedaviler sonucu oluşan korioretinal skar alanlarında, pencere defektleri,

koroid damarlarında belirginleşme, skleral boyanma ve vasküler sızıntı izlenebilir. Gerileyen stabil tümörlü gözlerde retinal vasküler sızıntı ve periferik non-perfüze alanlar görülebilir.

US

B-scan USG ile prob yardımı ile gönderilen yüksek frekanslı ses dalgalarının dokulardan yansımaları sonucu 2 boyutlu görüntü elde edilmektedir. Non invaziv, kolay uygulanabilir bir yöntem olması ve farklı planlarda alınan 2 boyutlu görüntülerin birlikte değerlendirilmesi ile evreleme için tümör boyutunun 3 boyutlu olarak görülebilmesi nedeni ile retinoblastom tanısı ve takibinde ultrasonografi (US) sıklıkla kullanılmaktadır. B scan US'de retinoblastomda ince kalsifikasyonlar, (çoğunlukla karakteristik akustik gölgeleme ile hiperreflektif odaklar) vitreustan daha ekojenik, düzensiz bir kitle görünümü izlenir (Şekil 8). Ekzofitik büyüme gösteren tümörlerde daha sık görülen, koroidal infiltrasyona bağlı koroidal kalınlaşma ve retina dekolmanı US ile görülebilmektedir. Yoğun kalsifikasyon içeren büyük kitlelerde optik sinir invazyonunu değerlendirmek US ile mümkün olmamaktadır.



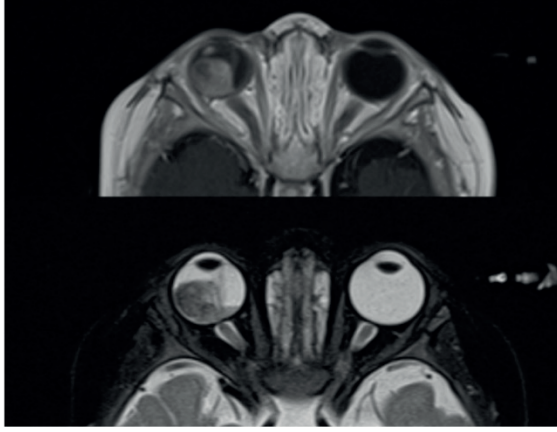
Şekil 8: US'da kalsifikasyon odakları ve akustik gölgeleme

MRG

Güçlü manyetik alan içerisinde gönderilen radyofrekans dalgalarının vücuttaki hidrojen atomlarını uyarması, daha sonra bu atomların ortaya çıkardığı enerjinin özel antenlerle toplanıp ileri yazılımlar ile işlenmesi sonucu kesitler halinde görüntü elde edilen yöntemdir. Radyasyon içermemesi retinoblastom hasta popülasyonunda güvenle uygulanmasını sağlasa da hastaların büyük kısmında genel anestezi gerekliliği ve çekim süresinin uzunluğu en önemli dezavantajdır. MRG'nin, özellikle tümörün optik sinir infiltrasyonu, ekstraoküler yayılım ve intrakraniyal yayılım açısından, retinoblastomun değerlendirilmesinde, enükleasyon yapılan hastalarda orbital nüksü saptamada en duyarlı teknik olduğu kanıtlan-

miştir.³⁵⁻³⁷ Tüm hastalarda tedavi öncesinde orbital ve kranial kontrastlı MR çekilmesi gerekmektedir.

Retinoblastom, vitreus cismi ile karşılaştırıldığında, T1-ağırlıklı görüntülerde orta derecede daha yüksek ve T2 ağırlıklı görüntülerde daha düşük sinyal yoğunluğuna sahiptir. (Şekil 9) Postlaminar optik sinir veya optik sinir menigial kılıf invazyonu leptomeningeal metastaz şüphesini artırmaktadır.³⁸



Şekil 9: T1 ağırlıklı aksiyal kesitte orta derecede hiperintens (üst), T2 ağırlıklı aksiyal kesitte hafif hipointens (alt) görünüm veren MR görüntüleri.

Ayırıcı Tanı

Retinoblastom ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan hastalık Coats' hastalığıdır.³⁹ Coats hastalığı %95-100 unilateral tutulumla genç erkeklerde yaşamın birinci ya da ikinci dekadında (retinoblastoma göre daha ileri yaşta) görülen primer retinal telenjiyektaziler ile seyreder. Epidemiyolojik özellikleri retinoblastomdan farklı olsa da infantil çağda görülen vakalarda ayırıcı tanıda fundus florosein anjiyografisi ve klinik muayene bulgularını dikkate almak gerekir.⁴⁰

Ayırıcı tanıdaki hastaların %25'ini oluşturan persistan fetal damarlanma 1 yaşından küçük çocukları etkilemesi, mikroftalmi, mikrokornea bulgularının olması ile retinoblastomlu gözlerden ayrılabilir.⁴¹

Vitreus hemorajisi, b mod USG ile kitle görünümünden daha çok hareketli hemoraji görünümü, travma, bilinen retinal hastalık öyküsü ile ayrılabilir. Toksikariyazis varlığı ise hem anneden hem hastadan yapılan kan tetkikleri ile gösterilebilir. Familial eksüdatif vitreoretinopati ile ayrımı fundus florosein anjiyografi ile avasküler periferik retina, neovaskülarizasyon, vasküler sürüklenme (dragging), eksüstasyon görülmesi, bilateral asimetrik tutulum gibi, ailede bilinen FEVR tanısı ile FEVR'e ait bulgular ile yapılabilir. Retinoblastom ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastaların listesi tablo 1'de listelenmiştir.

Tablo 1: RB ayırıcı tanısı

Ayırıcı Tanı

Coats Hastalığı
Persistan Fetal Damarlanma
Vitreus Hemorajisi
Toksokariyazis
Familial Eksüdatif Vitreoretinopati
Retina Dekolmanı
Konjenital Katarakt
Prematür Retinopatisi
Kolobom
X Linked Retinoskizis
Norrie's Hastalığı
İnkogninentia Pigmenti
Endojen Endoftalmi
Astrositik Hamartoma
Medülloepitelyoma

Retinoblastom tanısındaki bir diğer zorluk, retinoblastom gelişimi için yüksek risk taşıyan hastaların aynı zamanda retinoma veya retinositoma olarak bilinen iyi huylu bir prekürsör lezyon geliştirme riski taşımasıdır. Genellikle vitreusa doğru uzanan çevresi hiperpigmente, kalsifiye lezyon olarak izlenen retinoma/retinositoma, retinoblastoma dönüşme potansiyeline sahiptir, ancak genellikle yakın izlem dışında herhangi bir müdahale gerektirmemektedir.³⁹⁻⁴²

Ön Kamara Örneklemesi

Genetik testlerin daha çok kullanıma girmesiyle ön kamara örneklerinden alınan dsDNA, miRNA, ssDNA örneklerinin kantitatif analizlerinin düşük ve yüksek tümör yükünü ayırt etmede kullanılabileceği öne sürülmüştür.⁴³

Gruplandırma ve Sınıflandırma

Hastalığın takibi için günümüzde en sık uluslararası retinoblastom sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2).⁴⁴

Tablo 3: Uluslararası RB sınıflaması**Grup A**

Tümörler <3 mm, foveadan en az 3 mm, diskten 1,5 mm uzakta, vitreusta tohumlanma yok

Grup B

Tümörlerden biri >3 mm olabilir, foveolaya <3 mm'den yakın veya diske <1,5 mm'den yakın olabilir, vitreusta tohumlanma yoktur. tümörün 3 mm'den az çevresinde berrak subretinal sıvı olabilir.

Grup C

Tümör herhangi bir büyüklükte olabilir ancak tümörün en fazla 3 mm çevresinde vitreusta yerel tohumlanma vardır.

C1: <3 mm içinde subretinal tohumlanma var

C2: <3 mm içinde intravitreal tohumlanma var

C3: <3 mm içinde hem subretinal hem de intravitreal tohumlanma var

Grup D

Göz içinde yaygın tümör yükü, diffüz tohumlanma ve >1 kadranda subretinal mayi vardır.

D1: >3 mm'den uzakta da yaygın subretinal tohumlanma var

D2: >3 mm'den uzakta da yaygın intravitreal tohumlanma var

D3: >3 mm'den uzakta da yaygın hem subretinal hem de intravitreal tohumlanma var

Grup E

Tümörün gözün >50'den fazlasını doldurması, neovasküler glokom, tümörün lense değmesi, fitiziğe giden göz, orbita selülit benzeri tablo, göz içi kanama postlaminer yayılım

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen retinoblastoma için TNM sınıflandırması yakın zamanda TNM7'den TNM8'e güncellendi (Tablo 3).⁴⁵

Tablo 4: AJCC Retinoblastom için TNM evrelemesi

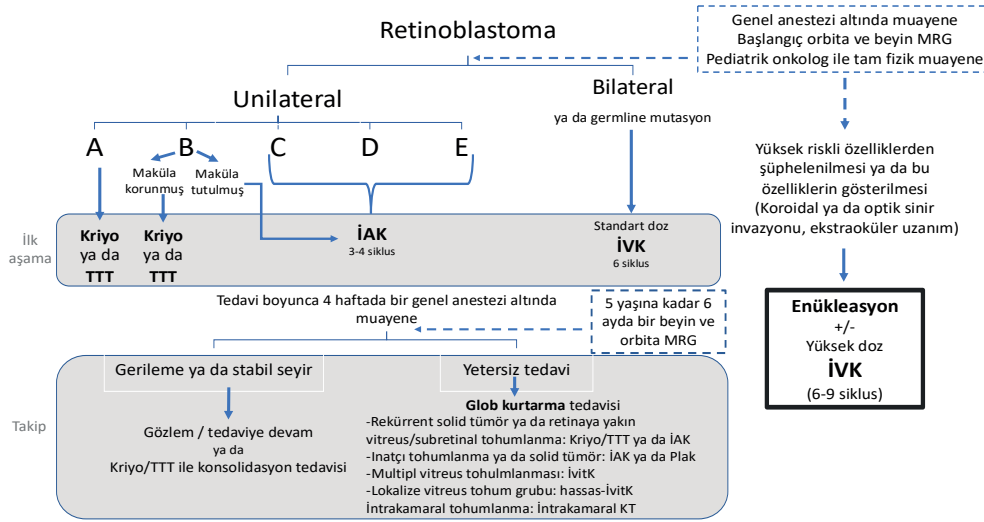
Primer Tümörü Tanımlama (cT)		Bölgesel lenf nodu tanımlama (cN)	
cTx	İntraoküler tümör için bilinmeyen kanıt	cNX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
cT0	İntraoküler tümör için kanıt yok	cN0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
cT1	İntraoküler tümör(ler), herhangi bir tümörün tabanından ≤ 5 mm subretinal sıvı	cN1	Kanıtlanmış preauriküler, submandibular ve servikal lenf nodu tutulumu
cT1a	Tümör(ler) ≤ 3mm ve disk ve foveadan 1,5 mm'den uzak	Uzak metastaz tanımlama (M)	
cT1a	Tümör(ler) > 3mm ve disk ve foveadan 1,5 mm'den yakın	cM0	İntrakranial ve uzak metastaz semptomu ya da bulgusu yok
cT2	İntraoküler tümör(ler), retina dekolmanı, vitreus tohumlanması ya da subretinal tohumlanma ile	cM1	Uzak metastaz, mikroskopik doğrulama olmadan
cT2a	Herhangi bir tümör tabanından >5 mm subretinal sıvı	cM1a	Klinik olarak ya da radyolojik testlerde uzak saha (kemikliği, karaciğer gibi) tutulumu tümör(ler)
cT2b	Vitreus tohumlanması ve/veya subretinal tohumlanma olan tümör(ler)	cM1b	Radyolojik görüntülemeye santral sinir sistemini tutan tümör (trilateral RB hariç)
cT3	İlerlemiş intraoküler tümör(ler)	pM1	Uzakk metastaz, mikroskopik doğrulama ile
cT3a	Fitizis ya da prefitizis bulbi	pM1a	Histopatolojik doğrulama ile uzak saha tutulumu (kemik iliği, karaciğer gibi)
cT3b	Pars plana, siliyer cisim, lens, zonüller, iris ya da ön kamaraya tümör invazyonu	pM1b	Histopatolojik doğrulama ile serebrospinal sıvı ya da santral sinir sistemi parankimi tutulumu
cT2c	Neovaskülarizasyon ve/veya buftalmus ile artmış göz içi basıncı	Kalıtsal özelliği tanımlama (H)	
cT2d	Hifema ve/veya masif vitreus hemorajisi	HX	Yapısal RB1 gen mutasyonunun bilinmeyen ya da yetersiz kanıtı
cT2e	Aseptik orbital sellülit	H0	Kanada normal RB1 alelleri, yüksek hassasiyetli tahliller ile kanıtlanmış
cT4	Ekstraoküler tümör(ler), optik sinir dahil olmak üzere orbitayı tutan	H1	Bilateral retinoblastom, trilateral retinoblastom, ailede retinoblastom öyküsü olan hasta veya yapısal RB1 gen mutasyonunun moleküler olarak gösterilmesi
cT4a	Radyolojik kanıt, retrobulbar optik sinir tutulumunun veya kalınlaşmasının veya orbital doku tutulumunun		
cT4b	Klinik kanıt, propitozis ve orbital kitle ile ekstraoküler tutulum		

Retinoblastomun Tedavisi

Retinoblastom için tercih edilen tedavi büyük ölçüde Uluslararası Retinoblastom Sınıflandırması (ICRB) evrelemesine (Tablo 2), ekstraoküler klinik faktörlerin varlığına veya yokluğuna, germline testi sonuçlarına, ailenin psikososyal durumuna ve mevcut kurumsal kaynaklara bağlıdır.⁴⁶

İlk vizitte genellikle, ICRB evrelemesinin tam ve doğru yapılabilmesi için genel anestezi altında dikkatli bir muayene yapılmalı ve pediatrik onkoloji ile iş birliği içinde olunmalıdır.

3 retinoblastom merkezinin ICRB evrelemesine göre kabul ettiği tedavi algoritması basitçe aşağıda görülmektedir (Şekil 10).



Şekil 10: Retinoblastom tedavi algoritması

1. İntravenöz Kemoterapi (İVK)

İVK genellikle, toplam 6-9 doz, aylık olarak uygulanan 2, 3 veya 4 kemoterapötik ajandan oluşur. En sık kullanılan rejim, vinkristin (0.05 mg/kg), etoposid (5 mg/kg) ve karboplatin (18.6 mg/kg) (VEC) rejimidir. Sistemik tedavinin uygulanmasındaki hedef, lokal tedavi için tümör boyutunun küçültülmesi (kemoreduksiyon) veya enükleasyon cerrahisi sonrası metastaz riskinin azaltılmasıdır (adjuvan tedavi). Kemoreduksiyon amacıyla %90'ı lokal tedavi yöntemlerinin kombinasyonunu gerektirir. Termoterapi (kriyoterapi veya transpupiller termoterapi) ile odak konsolidasyonu genellikle tümör kontrolüne yardımcı olur.⁴⁷

Enükleasyon yapılan grup D ve E hastalarda, yüksek riskli histopatolojik bulgular %17-24 aralığında olmasına rağmen adjuvan tedavi (VEC protokolü) sonrası metastazın önlenildiği gösterilmiştir.⁴⁸ Retinoblastomlu 964 gözden oluşan büyük bir çalışmada İVK'nin enükleasyondan korumada 20 yıllık uzun vadeli sonuçları, Grup A (%96), Grup B (%91), Grup C (%91), Grup D (%71) ve Grup E (%32) olarak gösterilmiştir.⁴⁹ İVK için endikasyonlar, bilateral tutulum, germline mutasyonu olması, ailede retinoblastom öyküsü veya optik sinir veya

koroid invazyonu olmasıdır.⁴⁷ Ayrıca, uzun süreli sekonder kanserlerin, metastazların ve pineblastomun önlenmesinde koruyucu bir rol oynadığı gösterilmiştir.⁵⁰ İVK ayrıca kilosu 6 kg'ın altında olan hastalarda intraarteriyel kemoterapi (IAK) beklerken köprü tedavisi olarak uygulanmaktadır.⁵⁰

Enükleasyonun ardından globun histopatolojik incelenmesi sonucu post-laminar optik sinir invazyonu, masif koroidal invazyon (>3 mm çap) veya ekstraoküler uzanım gibi yüksek riskli özelliklerin varlığında, metastazların önlenmesi için adjuvan İVK gereklidir.⁵¹

Nötropeni, enfeksiyonlar, ototoksitesite ve yaşamın ilerleyen dönemlerinde ikincil kanserler gibi sistemik toksitesite riski mevcuttur. İleri intraoküler tümörlerde glob korumada öncelerde tercih edilse de 2008'den bu yana intraarteriyel kemoterapi, sistemik toksitesite etkisinin olmaması ve tedavide daha iyi sonuçların alınması nedeni ile daha çok uygulanmaktadır.⁵²

2. İntraarteriyel Kemoterapi (İAK)

İAK 4 haftada bir 3 doz olarak uygulanır, toplam doz sayısı ile ilgili fikir birliği mevcut değildir. 11 doza kadar bildirilen çalışmalar vardır.⁵³ İlk kullanımından bu yana tek taraflı

tümörlerin tedavisinde önemi gün geçtikçe artan bir tedavi seçeneğidir.⁵⁴ İAK, deneyimli bir beyin cerrahı veya girişimsel nöroradyolog tarafından gerçekleştirilen, floroskopi eşliğinde bir mikrokater ile kemoterapötik ajanların supraselektif olarak oftalmik artere verildiği karmaşık ve genellikle maliyetli bir prosedürdür. İAK'de İVK'ye kıyasla doğrudan göze verilen kemoterapi dozu 10 kat daha fazladır.⁵⁵

Kemoterapi genellikle bir, iki veya üç ilaçtan oluşur ve tipik olarak ortalama toplamda üç doz olacak şekilde ayda bir doz verilir.^{55,56} ICRB evre B ve C'de genellikle tek başına melfalan yeterli olmaktadır.⁵⁷ Bununla birlikte, ICRB evre D ve E'de izlenen yaygın vitreus veya subretinal tohumlanma ile ilerlemiş hastalık veya dirençli tümörler, melfalanda doz artışı veya topotekan veya karboplatin eklenmesini gerektirebilir.⁵⁵ Karboplatin, yüksek oftalmik toksisite oranları nedeniyle birinci basamak ilaç olarak kullanılmamaktadır, ancak melfalanın kümülatif dozu 0.4 mg/kg geçerse tandem tedavi olarak kullanılmaktadır. Melfalanın güvenli dozu <0.5mg/kg, doz aralığı 3-7.5 mg'dır. Topotekanın standart dozu 1 mg, doz aralığı ise 1-2 mg'dır. Karboplatinin standart dozu 20 mg, doz aralığı ise 15-30 mg'dır.

İAK germ line olmayan, unilateral, grup B, C, D veya E retinoblastoma için primer tedavi veya enükleasyonla karşı karşıya kalan unilateral ya da bilateral ilerlemiş refrakter hastalık için sekonder tedavi olarak kullanılır.^{53,58} Özellikle retinaya yakın olduğunda, subretinal ve vitreus tohumlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁵

Küçük kalibreli damarlar nedeniyle, İAK kullanımı tipik olarak 3 veya 4 aydan büyük hastalar için uygundur.⁵⁹ Daha küçük bebekler kilosu 6 kg'a gelene kadar İVK köprü tedavisi olarak uygulanır.⁵⁰

Lokal ve sistemik komplikasyonlar arasında, geçici nötropeni, femoral arter oklüzyonu, karotis diseksiyonu, stroke, ölüm yer almaktadır. Perioküler yan etkiler genellikle kendi kendini sınırlar ve periorbital ödem, kutanöz hiperemi, maddarozis, blefaroptoz, saç dökülmesi ve ekstraoküler dismotiliteyi içerir. Ciddi oftalmik vasküler olaylar arasında koroid oklüziv vaskülopati, oftalmik arter tıkanıklığı, vitreus kanaması, dal veya santral retinal arter tıkanıklığı yer almaktadır.⁶⁰⁻⁶²

3. İntraoküler Kemoterapi

1. İntravitreal Kemoterapi (İvitK)

İvitK için endikasyonlar, diğer tedaviler sonrası refrakter veya tekrarlayan vitreus tohumlarının varlığıdır. İvitK'nin neredeyse hiçbir zaman primer tedavi olarak kullanılmamakta, ancak primer tümör üzerindeki sınırlı etkinliği göz önüne

alındığında çoğunlukla glob kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. İvitK için kontrendikasyonlar arasında, planlanan iğne girişi bölgesinde tümör veya vitreus tohumlarının varlığı, pars plana tümör invazyonu ve ön kamara tohumlanması yer alır.^{47,57} İvitK'de en sık kullanılan ilaçlar, tek başına veya kombinasyon halinde melfalan ve topotekandır.

Ciddi oküler yan etkiler katarakt, vitreus ve subretinal kanama, oküler hipotoni, fitizs bulbi, tuz-biber retinopatisi, ön segment toksisitesi, konjonktival kemozis ve konjesyon, enjeksiyon bölgesi episkleral pigmentasyon, iris ve skleral incelme, iris heterokromisi, posterior sineşi, anterior üveit, optik disk ödemi ve hemorajik retina nekrozu yer almaktadır.⁶²

II. Hassas İntravitreal Kemoterapi

İlk olarak 2018'de ortaya koyulan hassas intravitreal kemoterapi, lokalize vitreus tohumlanmasını tedavi etmek için önerilmektedir. Kemoterapötik ilaçları iğneyi vitreusun merkezine doğru yönlendirmek yerine indirekt oftalmoskopi altında tek veya lokalize bir vitreus tohumu grubuna yakın bir yere enjekte etmek üzere tasarlanmıştır. Sonuçlarında 10 aylık takipte gözlemlenen uzamış tümör kontrolü ile, vakaların %13'ünde foveadan uzak noktada retina pigment epitel be-neklenmesi gözlenmiştir.⁶³

III. İntrakameral Kemoterapi

Aköz tohumlama, geleneksel kemoterapi uygulama yollarının ön kamarada tümörisidal dozlara ulaşamadığı için, enükleasyon veya ön kamara plak radyoterapisi için bir endikasyon oluşturmamakta idi. İlk kez 2017 yılında uygulanan intrakameral kemoterapi, ön kamarada yeterli ilaç mevcudiyetini sağlamak için uygulanmıştır.^{64,65}

Bilinen yan etkiler arasında daha çok 5 yıldan sonra ortaya çıkan iris heterokromisi, endotel yetmezliği ve katarakt yer alır.⁶⁶ Melfalan yerine topotekan kullanımı daha az yan etki ile sonuçlanabilir ve benzer şekilde etkili olabilir.

IV. Fokal Tedaviler

1. Kriyoterapi

Kriyoterapi, retinoblastoma tedavisinde güvenilir ve düzenli olarak kullanılan bir tedavi olmaya devam etmektedir. Endikasyonları, küçük tümörlerin, subretinal veya preretinal tohumlarının tedavisidir. Şu anda, kriyoterapi nadiren bağımsız tedavi olarak kullanılmaktadır ve daha sık olarak bir tür kemoterapi (İVK veya İAK) ile kombine uygulanmaktadır. "Kemo-kriyo" olarak adlandırılan bir tedavi yönteminde, intraoküler boşluğa ilaç konsantrasyonunu iyileştirmek için İVK ile aynı gün periferik ora serrata'ya kriyoterapi uygulanmaktadır.⁴⁷ Tedavi, indirekt oftalmoskopi altında, periferik lezyon-

lar için doğrudan konjonktivayadan veya daha posterior yerleşimli lezyonlar için konjonktivayı açarak doğrudan sklera üzerinden uygulanabilmektedir. Klinik pratikte genelde üçlü dondurma-çözme tekniği kullanılır. Komplikasyonlar arasında yırtıklı ve eksüdatif retina dekolmanı yer alır.⁴⁷

II. Transpupiller Termoterapi (TTT)

Kriyoterapide olduğu gibi TTT, çapı 3 mm, kalınlığı 2 mm'den küçük olan tümörler için primer tedavi olarak kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılabilir.⁶⁶ Düz skar veya tamamı kalsifiye bir odak elde etmek için genellikle 4 haftalık aralıklarla 2-6 arasında değişen çoklu TTT seansları gerekir. İndosiyenin yeşili (ICG), suboptimal yanıt, tümör nüksü veya hafif pigmente fundus vakalarında TTT'nin etkisini arttırmak için kullanılabilir.⁶⁷

TTT ile ilişkili komplikasyonlar arasında iris atrofisi, ön veya arka sineşi, fokal katarakt, retinal ven tıkanıklığı, vitreus kanaması, retina neovaskülarizasyonu, vitreoretinal traksiyon ve retina dekolmanı bulunur.^{66,68}

III. Lazer Fotokoagülasyon (LFK)

Fotokoagülasyon, tümöre giden tüm kan akışının pıhtılaşdırılması amacıyla bir argon (532 nm) lazer ile yapılır. Birkaç saniye süren sürekli, yaklaşık 350 mW'lık bir ortalama güç kullanılır. Etkili tedavi için aylık, 2-3 seans uygulama gereklidir. LFK, kalıcı hasar riski nedeni ile tek başına sadece fovea ve optik diskten uzakta bulunan küçük arka kutup tümörleri için uygulanmaktadır.⁶⁹ Bu tedavinin komplikasyonları arasında retinal yırtık, retina dekolmanı, damar tıkanıklıkları, preretinal fibrozis ve retinal traksiyon yer alır. TTT'nin lazer fotokoagülasyona göre avantajı, fovea veya optik sinire komşu olan tümörlerin TTT ile tedavi edilebilmesi, oysa lazerin bu önemli alanlara geri dönülemez şekilde zarar vermesidir. Lazer tedavisi (532 nm) sırasında kan damarları pıhtılaşır ve bu da retinal iskemiye yol açabilir. Ayrıca retinoblastomda ikincil korumada henüz oftalmoskopi ile görülmeyen, ailesinde RB1 pozitifliği olan yenidoğanlarda OCT taraması sonucu görülen şüpheli odaklara LFK uygulaması sonucu düz skar alanları elde edilmiş ve RB'nin önlenmesinde olumlu sonuç alındığı bildirilmiştir.⁷⁰

5. Eksternal Işın Radyoterapi (EBRT)

Günümüzde EBRT, retinoblastom için kemoterapinin uygulanmasının ardından birçok ilişkili yan etki nedeniyle, çoğu gelişmiş ülkede çoğunlukla tarihsel öneme sahiptir. Bununla birlikte, EBRT, ekstraoküler tümör yayılımı, orbital nüks ve enükleasyonun ardından optik sinir sınır pozitifliği durumlarında hala kullanılmaktadır. Genel olarak bakıldığında, ileri

evre hastalığı olan gözlerin üçte ikisinde kemoterapi başarısız olmaktadır ve EBRT veya enükleasyon gerekmektedir. Kemo-cerrahi adayı olmayan ancak görme potansiyeli olan büyük tümörlü hastalarda radyoterapi hala gerekli görülmektedir. Radyasyon tedavisi endike olduğunda, sistemik veya lokal kemoterapi ve fokal cerrahi ile mümkün olan en düşük radyasyon dozu, lokal kontrol ve tedaviye bağlı toksisite açısından en iyi klinik sonuçları verebilmektedir. Proton ışın tedavisinde (PBT) gözü çevreleyen kemiğe verilen radyasyon dozunu azaltarak sekonder sarkom insidansının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Ancak takip süresinin kısa, hasta sayısının az oluşu nedeniyle PBT tekniği ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.⁷¹ Orbital retinoblastom tedavisi için EBRT ve İVK kombinasyonunun hastaların %71'inde tümör kontrolü sağladığı bildirilmiştir.^{72,73}

EBRT'nin en ciddi yan etkisi, özellikle germline retinoblastomlu hastalarda radyasyon alanında sonradan gelişen sekonder tümörlerdir. Bu riskinin 50 yaşına gelindiğinde %53'e kadar çıktığı bildirilmiştir.^{74,75} Bu nedenle alternatif tedaviler kullanılabiliyor ise EBRT'den kaçınılması önerilmektedir.

6. Plak Radyoterapi (Brakiterapi)

Brakiterapi, Rb için birincil tedavi olarak daha az sıklıkla kullanılır, günümüzde, brakiterapi tipik olarak, İVK veya İAK'den sonra nüksü takiben orta büyüklükte, (en büyük taban çapı ≤ 16 mm ve kalınlık >3 ile ≤ 9 mm) lokalize vitreus veya subretinal tohumlaması olan veya olmayan, kemorezistan tümörler için sekonder tedavi olarak kullanılmaktadır. Plak radyoterapi, diffüz ön segment retinoblastomunda koroidal veya retinal tutulum olmadığında İVK ile kombine kullanılabilir. Tümörün taban ve apeks boyutuna göre düşük ya da yüksek enerjili plak seçimi yapılmaktadır.⁷⁶ IAC'yi takiben ikincil tedavi olarak plak radyoterapinin başarısı, lokalize vitreus tohumlanması varlığında bile %79 olarak bildirilmiştir.⁷⁷

Plak radyoterapiye bağlı katarakt (%20-43), radyasyon makülopatisi (%25), radyasyon papillopatisi (%26) ve vitreus hemorajisi (%54) gibi yan etkiler oluşabilir.⁷⁸

7. Enükleasyon

Genellikle masif E grubu tümörler, tümör odağını görmenin zor olduğu durumlar (vitreus hemorajisi gibi), ekstraoküler uzanım varlığı, optik sinir veya koroid invazyonundan şüphelenilen veya daha önceki glob kurtarma tedavilerinin başarısız olduğu inatçı tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır.⁷⁹

Bilinen komplikasyonlar arasında kemozis, konjonktival kistler, piyojenik granülom, blefaropitozis, lagofthalmi, superior sulkus defekti, enoftalmi, semblefaron, implantın açığa çıkması ve enfeksiyon yer alır.⁸⁰

Enükleasyon fonksiyonel, fiziksel ve psikolojik etkilere yol açabilir. Bu nedenle prostetik rehabilitasyon çok önemli bir olaydır. Enükleasyonun ardından altıncı haftayı takiben, yara yerinde ayrılma, kanama veya enfeksiyon riski azaldığından kişiye özel göz protezi uygulanabilir.⁸¹

Sonuç

Retinoblastom çocukluk çağında en sık görülen intraoküler malignitedir. Lökokorinin ayırıcı tanısında mutlaka akla gelmelidir. Hastalığın varlığı gösterildikten sonra genetik testler ile tedavi yönetimi değişebilmektedir. Ayrıca tümör genetiği ile ilişkili genler ortaya çıkmaya devam etmektedir. Bu yeni çalışmalar ile tümörün yönetimi ve prognoz belirteçlerinde değişiklik olması muhtemeldir. Ayrıca multidisipliner yaklaşım hastanın ve hastalığın yönetimi için büyük öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Dimaras H, Kimani K, Dimba EAO, et al. Retinoblastoma. In: *The Lancet*. Vol 379.; 2012.:1436-1446.
2. Koochakzadeh L, Yekta A, Hashemi H, Pakzad R, Heydarian S, Khabazkhoob M. Epidemiological aspect of retinoblastoma in the world: a review of recent advance studies. *Int J Ophthalmol*. 2023;16(6): 962-968.
3. Green AL, Chintagumpala M, Krailo M, et al. Correlation of Insurance, Race, and Ethnicity with Pathologic Risk in a Controlled Retinoblastoma Cohort: A Children's Oncology Group Study. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1817-1823.
4. Fabian ID, Abdallah E, Abdullahi SU, et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):685-695.
5. Broadus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975-2004. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;93(1): 21-23.
6. Knudson Jr. AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1971;68(4):820-823.
7. Temming P, Viehmann A, Biewald E, Lohmann DR. Sporadic unilateral retinoblastoma or first sign of bilateral disease? *British Journal of Ophthalmology*. 2013;97(4):475-480.
8. Mastrangelo D, Hadjistilianou T, Di Pisa F, Capretti MC, Frezzotti R. Metachronous tumor development in unilateral retinoblastoma. *Eur J Ophthalmol*. 2000;10(2):149-52.
9. Dommering CJ, Mol BM, Moll AC, et al. RB1 mutation spectrum in a comprehensive nationwide cohort of retinoblastoma patients. *J Med Genet*. 2014;51(6):366-74.
10. Linh DNH, Van Huy N, Nguyen PD, et al. Mutation spectrum of retinoblastoma patients in Vietnam. *Mol Genet Genomic Med*. Published online August 7, 2023:e2244.
11. Mendoza PR, Grossniklaus HE. The Biology of Retinoblastoma. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. Vol 134.; 2015: 764-776.
12. Lohmann DR, Gallie BL. Genetics of the Pathophysiology of Retinoblastoma. In: *ELS*.; 2018.
13. Zhu X, Dunn JM, Phillips RA, et al. Preferential germline mutation of the paternal allele in retinoblastoma. *Nature*. 1989;340(6231):312-313.
14. Mills MB, Hudgins L, Balise RR, Abramson DH, Kleinerman RA. Mutation risk associated with paternal and maternal age in a cohort of retinoblastoma survivors. *Hum Genet*. 2012;131(7):1115-1122.
15. Abdolahi A, Van Wijngaarden E, McClean MD, et al. A case-control study of paternal occupational exposures and the risk of childhood sporadic bilateral retinoblastoma. *Occup Environ Med*. 2013;70(6):372-379.
16. Francke U, Kung F. Sporadic bilateral retinoblastoma and 13q-chromosomal deletion. *Med Pediatr Oncol*. 1976;2(4): 379-385.
17. Nevins JR. The Rb/E2F pathway and cancer. *Hum Mol Genet*. 2001;10(7):699-703.
18. Cobrinik D. Pocket proteins and cell cycle control. *Oncogene*. 2005;24(17): 2796-2809.
19. Knudsen ES, Knudsen KE. Tailoring to RB: Tumour suppressor status and therapeutic response. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(9):714-724.
20. Sage J. The retinoblastoma tumor suppressor and stem cell biology. *Genes Dev*. 2012;26(13): 1409-1420.
21. Thériault BL, Dimaras H, Gallie BL, Corson TW. The genomic landscape of retinoblastoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42(1): 33-52.
22. Diane E Rushlow BMM* JYK* SY* SPBLTNPLCSHDTWC-RPCMRGZJEZ. Characterisation of retinoblastomas without RB1 mutations: genomic, gene expression, and clinical studies. *the lancet onchology*. 2013;14(4):327-334.
23. Felsner DW. Role of MYCN in retinoblastoma. *Lancet Oncol*. 2013;14(4):270-271.
24. 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(6):1018-1031.
25. Soliman SE, Racher H, Zhang C, MacDonald H, Gallie BL. Genetics and molecular diagnostics in retinoblastoma - An Update. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2017;6(2):122-127.
26. Kapatai G, Brundler MA, Jenkinson H, et al. Gene expression profiling identifies different sub-types of retinoblastoma. *Br J Cancer*. 2013;109(2): 512-525.
27. Mendoza PR, Specht CS, Hubbard GB, et al. Histopathologic grading of anaplasia in retinoblastoma. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(4): 503-516.
28. Balmer A, Munier F. Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma. *Clin Ophthalmol*. 2007;1(4): 431-439.

29. Sastre X, Chantada GL, Doz F, et al. Proceedings of the Consensus Meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. In: *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. Vol 133.; 2009:1199-202.
30. Morse LS. Intraocular Tumors: A Text and Atlas. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 1993;24(2):76–81
31. Shields CL, Fulco EM, Arias JD, et al. Retinoblastoma frontiers with intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy. In: *Eye (Basingstoke)*. Vol 27.;2013:253–264.
32. Nawaiseh I, Al-hussaini M, Alhamwi A, et al. The impact of growth patterns of retinoblastoma (endophytic, exophytic, and mixed patterns). *Turkish Journal of Pathology*. 2015;31(1):45-50.
33. Chantada G, Doz F, Antoneli CBG, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):801-805.
34. Gündüz AK, Tetik D. Follow-up of retinoblastoma using RetCam fluorescein angiography and correlation with clinical findings. *Eur J Ophthalmol*. Published online 2023.
35. Brisse HJ, Guesmi M, Aerts I, et al. Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: A retrospective study of 150 patients with histological comparison. *Pediatr Radiol*. 2007;37(7):649-56.
36. De Graaf P, Barkhof F, Moll AC, et al. Retinoblastoma: MR imaging parameters in detection of tumor extent. *Radiology*. 2005;235(1):197-207.
37. Lemke AJ, Kazi I, Mergner U, et al. Retinoblastoma - MR appearance using a surface coil in comparison with histopathological results. *Eur Radiol*. 2007;17(1):49-60.
38. De Graaf P, Göricke S, Rodjan F, et al. Guidelines for imaging retinoblastoma: Imaging principles and MRI standardization. *Pediatr Radiol*. 2012;42(1):2–14.
39. 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):311-316.
40. Shields JA, Shields CL, Honavar SG, Demirci H. Clinical variations and complications of Coats disease in 150 cases: The 2000 Sanford Gifford Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):561-571
41. Hunt A, Rowe N, Lam A, Martin F. Outcomes in persistent hyperplastic primary vitreous. *British Journal of Ophthalmology*. 2005;89(7): 859–863.
42. 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.
43. Im DH, Pike S, Reid MW, et al. A Multicenter Analysis of Nucleic Acid Quantification Using Aqueous Humor Liquid Biopsy in Retinoblastoma: Implications for Clinical Testing. *Ophthalmol Sci*. 2023;3(3):100289.
44. Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, et al. The International Classification of Retinoblastoma Predicts Chemoreduction Success. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2276-2280.
45. TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. *Community Eye Health Journal*. 2018;31(101): 34.
46. 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): 374-85.
47. Shields CL, Meadows AT, Shields JA, Carvalho C, Smith AF. Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma). *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(9): 1269-1272
48. Kaliki S, Shields CL, Rojanaporn D, et al. High-risk retinoblastoma based on international classification of retinoblastoma: Analysis of 519 enucleated eyes. *Ophthalmology*. 2013;120(5): 997-1003.
49. Shields CL, Bas Z, Tadepalli S, et al. Long-term (20-year) real-world outcomes of intravenous chemotherapy (chemoreduction) for retinoblastoma in 964 eyes of 554 patients at a single centre. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104(11): 1548-1555.
50. Gobin YP, Dunkel IJ, Marr BP, Francis JH, Brodie SE, Abramson DH. Combined, Sequential Intravenous and Intra-Arterial Chemotherapy (Bridge Chemotherapy) for Young Infants with Retinoblastoma. *PLoS One*. 2012;7(9): e44322.
51. Uusitalo MS, Van Quill KR, Scott IU, Matthay KK, Murray TG, O'Brien JM. Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(1):41-48.
52. Abramson DH, Fabius AWM, Francis JH, et al. Ophthalmic artery chemosurgery for eyes with advanced retinoblastoma. *Ophthalmic Genet*. 2017;38(1):16-21.
53. Abramson DH, Marr BP, Francis JH, et al. Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (tandem therapy). *PLoS One*. 2016; 11(6): 573-580.
54. Manjandavida F, Stathopoulos C, Zhang J, Honavar S, Shields CL. Intra-arterial chemotherapy in retinoblastoma - A paradigm change. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6): 740–754.
55. Jabbour P, Chalouhi N, Tjoumakaris S, et al. Pearls and pitfalls of intraarterial chemotherapy for retinoblastoma: A review. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;10(3): 175-181.
56. Ancona-Lezama D, Dalvin LA, Dalvin LA, Lucio-Alvarez JA, Jabbour P, Shields CL. Ophthalmic vascular events after intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Real-world comparison between primary and secondary treatments. *Retina*. 2019; 39(12): 693.
57. Shahsavari M, Mashayekhi A. Pharmacotherapy for retinoblastoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2009;4(3): 169–173.
58. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, et al. Management of advanced retinoblastoma with intravenous chemotherapy then intra-arterial chemotherapy as alternative to enucleation. *Retina*. 2013;33(10): 2103-2109.
59. Peterson EC, Elhammady MS, Quintero-Wolfe S, Murray TG, Aziz-Sultan MA. Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: Initial experience with 17 tumors: Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(6): 1603-1608.

60. Sarici A, Kizilkilic O, Celkan T, Gode S. Blue toe syndrome as a complication of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(6):801-2.
61. Shields CL, Bianciotto CG, Jabbour P, et al. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Report no. 2, treatment complications. *Archives of Ophthalmology.* 2011;129(11): 1407-1415.
62. Rishi P, Sharma T, Agarwal V, et al. Complications of Intravitreal Chemotherapy in Eyes with Retinoblastoma: See Editorial on pg. 359. *Ophthalmol Retina.* 2017;1(5) :448-450.
63. Yu MD, Dalvin LA, Welch RJ, Shields CL. Precision intravitreal chemotherapy for localized vitreous seeding of retinoblastoma. *Ocul Oncol Pathol.* 2019;5(4): 284-289.
64. Munier FL, Gaillard MC, Decembrini S, Bongiovanni M, Beck-Popovic M. Intracameral Chemotherapy (Melfalan) for Aqueous Seeding in Retinoblastoma: Bicameral Injection Technique and Related Toxicity in a Pilot Case Study. *Ocul Oncol Pathol.* 2017;3(2). doi:10.1159/000453617
65. Munier FL, Moulin A, Gaillard MC, et al. Intracameral Chemotherapy for Globe Salvage in Retinoblastoma with Secondary Anterior Chamber Invasion. *Ophthalmology.* 2018;125(4): 615-617.
66. Lumbroso L, Doz F, Urbietta M, et al. Chemothermotherapy in the management of retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2002;109(6): 1130-1136.
67. Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Schwendeman R, Shields JA, Shields CL. Indocyanine green-enhanced transpupillary thermotherapy for retinoblastoma: Analysis of 42 tumors. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2015;52(6): 348-354.
68. Anagnoste SR, Scott IU, Murray TG, Kramer D, Toledano S. Rhegmatogenous retinal detachment in retinoblastoma patients undergoing chemoreduction and cryotherapy. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(6): 817-819.
69. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P V. Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1995;32(5): 317-322.
70. Soliman SE, VandenHoven C, MacKeen LD, Gallie BL. Secondary Prevention of Retinoblastoma Revisited: Laser Photocoagulation of Invisible New Retinoblastoma. *Ophthalmology.* 2020;127(1): 122-127.
71. Sethi R V., Shih HA, Yeap BY, et al. Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer.* 2014;120(1): 126-133.
72. Kim JY, Park Y. Treatment of retinoblastoma: The role of external beam radiotherapy. *Yonsei Med J.* 2015;56(6): 1478-91.
73. Pradhan DG, Sandridge AL, Mullaney P, et al. Radiation therapy for retinoblastoma: A retrospective review of 120 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(1): 3-13.
74. Kleinerman RA, Tucker MA, Tarone RE, et al. Risk of new cancers after radiotherapy in long-term survivors of retinoblastoma: An extended follow-up. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(10):2272-2279.
75. Abramson DH, Frank CM. Second nonocular tumors in survivors of bilateral retinoblastoma: A possible age effect on radiation-related risk. *Ophthalmology.* 1998;105(4): 573-580.
76. Simpson ER, Gallie B, Laperriere N, et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy.* 2014;13(1): 1-14.
77. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaely B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: Long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology.* 2001;108(11): 2116-2121.
78. De Potter P. Current treatment of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2002;13(5) :331-336.
79. Shields JA, Shields CL, Sivalingam V. Decreasing frequency of enucleation in patients with retinoblastoma. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(2):185-188.
80. Shields CL, Uysal Y, Marr BP, et al. Experience with the Polymer-Coated Hydroxyapatite Implant after Enucleation in 126 Patients. *Ophthalmology.* 2007;114(2): 367-373.
81. Shah V, Yadav L, Singh M, Kharbanda S. Custom ocular prosthesis in rehabilitation of a child operated for retinoblastoma. *Natl J Maxillofac Surg.* 2015;6(2) :232-236.

**Arş. Gör. Dr. Lütfi Raşid ALKAN**

23 nisan 1994'te Kayseri'de doğdum. ilköğretim ve lise eğitimimi Kayseri'de tamamladım. 2012 yılında üniversite sınavında Türkiye'de 28. oldum. Erciyes Ünivresitesi Tıp fakültesinden 2018 yılında mezun oldum. 2018-2020 yılları arasında Tokat DH'de pratisyen olarak görev yaptım. Temmuz 2020'de başlamış olduğum ihtisas eğitimime Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz hastalıkları Anabilim Dalında devam etmekteyim.