

## RETİNOBLASTOMA

Dr.Sabri Acar\*

Retinoblastoma, pediatrik yaş grubunda göz içinde görülen malign tümörlerden en yaygınıdır<sup>1-2</sup>. İlk defa 1765'de Hayes tarafından tarif edilen bu hastalığın elektron mikroskopisi düzeyinde yapılan çalışmalar sayesinde gliomatöz bir yapıdan ziyade nöronal bir neoplazm olarak retinanın nükleer tabakasından (nöroepiteliumundan) menşe aldığı gösterilmiştir<sup>1-3</sup>. Konjenital bir tümör olan retinoblastoma; tek veya iki gözden, tek veya multipl yerde başlayabilir. Ortalama teşhis yaşı bilateral olanlar için 8. ay, tek taraflı olanlarda ise 26. aydır. Tümör kız ve erkeklerde eşit oranlarda görülür. Genellikle 1/15.000 - 1/30.000 oranında bir insidansı mevcuttur. Olguların %30'unda bilateral tutulum vardır. Otozomal dominant olarak geçen tümör spontan bir mutasyon sonucu sporadik olarak meydana gelebilir<sup>1,4</sup>.

Çift taraflı olanlarda dominant geçiş için bir meyil olmakla beraber, tek taraflı olanların da ortalama %10-20'sinde genetik bir meyil mevcuttur.

Retinoblastoma geni 13 no.lu kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır. Bu kromozomdaki kopma sonucu olguların %50'sinde 13 q-kromozom sendromu gelişmektedir. Gelişme geriliği, mental retardasyon, geniş uçlu kısa bir burun karakteristik bir yüz görünümü, bu sendromun diğer özellikleridir. Herediter retinoblastomaların ortalama %1'inde yaşamları süresince, ortalama 10 yıl içinde, radyasyon alan bölgede veya bölge dışında osteosarkom gelişme riski vardır. Ayrıca Rhabdomyosarkom, undiferansie sarkom, mesenkimoma, fibrosarkom ve carsinomalar da gelişebilir<sup>4,5</sup>.

Retinoblastomalı hastalar ve aileler için bazı özellikler mevcuttur<sup>1</sup>.

1. Retinoblastomalı bir çocuğa sahip sağlıklı anne ve babanın yeni bir çocuğa sahip olmalarında retinoblastomalı olma riski yüksektir.

\* Ondokuz Mayıs Üni. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü, Pediatrik Onkolog.

2. Tümörün her zaman bilateral olabileceği gözönüne alınarak tek taraflı retinoblastomalı hastalar daima tıbbi kontrol altında tutulmalıdır.
3. Retinoblastomalı bir çocuğun kız veya erkek kardeşleri muntazam aralıklarla oftalmolojik muayeneye tabi tutulmalıdır.
4. İki adet retinoblastomalı çocuğa sahip anne ve babanın müteakip çocuklarında risk en az %50'dir.
5. Sporadik retinoblastomalı bir çocuğun kardeşlerinde %25, herediter retinoblastomalıda ise %50 şansla retinoblastoma gelişecektir.

### **Klinik Özellikleri**

Göz çevrildiğinde kısa bir an pupilin beyazca görülmesi ailenin ilk dikkatini çeken bulgudur. Buna kedi gözü reflexi denir. Olguların %50'sinde görülür. Eğer tümör makulada ise hasta karşısındaki kişiye bakıyorsa o zaman refle görülür. Aksi halde tümör fundusun periferinde ise, geç olarak, ancak hasta bazı yönlere baktığı zaman fark edilir<sup>1, 3, 6, 7</sup>.

İkinci bulgu strabismustur. Tümör makulada geliyorsa bu bulgu erken çıkar. Ayrıca kırmızı ve ağrılı bir göz de tümörün yaygınlığını gösterir. Zayıf görme, propitozis, pupillerde göz içi kanamaları, glukom hastalarda görülebilecek diğer semptom ve bulgulardır<sup>1</sup>.

### **Tanı**

Yukarıda sözü edilen semptom ve bulgular hastalığın başlangıcında veya seyri esnasında ortaya çıkabilir. Dikkatli bir fundoskopik muayene ile tümörün yaygınlığı araştırılmalıdır. Vitreus görünümü ve tümör kalsifikasyonu tümörün tipik bir özelliğidir. Lezyonların %50'sinden fazlasında oftalmoskopiyle Calcium görülebilir. Fiber optik transluminatör ve radyoaktif Na(p<sup>32</sup>) tümör lokalizasyonuna yardımcı olabilir. Floresan anjiyografi, computer tomografi, göz küresi ultrasonografisi, tanı için kullanılan diğer yöntemlerdir. Vanil mandelik asit (VMA) ve homovalinik asit (HVA) retinoblastomalı hastaların idrarında artmaktadır. Yine kemik iliğinde Rozet formasyon görülmesi de tanı için değerlidir. Tümörün yaygınlığı yönünden kafa ve orbita grafileri, iskelet grafileri, ön kamera'dan mayi alıp incelenmesi, likör muayenesi, plazma karsinoembriyonik antijen (CEA) ve alfa ftoprotein ve likörde LDH'nin teşhis anında artmış olması gerekli tetkiklerdir. Günümüzde modern tanı imkanları sayesinde retinada 0,5 mm'den daha küçük retinoblastoma odağı teşhis edilebilmektedir<sup>1, 3, 4</sup>.

### **Patoioji**

Tümör ekseriya retinanın arka kısmında oluşur. Yuvarlak, dar stoplazmalı küçük malign hücrelerden ibarettir. Nadiren rozet formasyon yapar. Tümör endofitik tarzda büyüyebilir. Endofitik tarzda vitreus içine yayılım daha sıktır. Tümör lamina cribrosa yolu ile de optik sinir içine yayılmaktadır. Hematojen yolu ile de kemik ve kemikiliğine

yayılmaktadır. Optik sinir yolu ile santral sinir sistemine yayılım ile spinal mayide tümör hücreleri görülebilmektedir<sup>1,5</sup>.

#### **Evreleri**

- I. Tümör retinadadır (Retinanın bir veya iki kadranı, bazen de %50'den fazlası tutulmuştur).
- II. Tümör göz küresini tutmuştur (Tümör vitreusa, optik sinir başına ve choroide yayılabilir).
- III. Tümör bölgesel olarak göz dışına yayılmıştır (Tümör, hem orbital muhtevada hem de optik sinir kesit ucunda mevcuttur).
- IV. Tümör yaygın ve uzak metastazı mevcuttur (Optik sinir yolu ile beyine, kan yolu ile yumuşak doku ve organlar kemik ve kemikiliğine metastaz yapmıştır. Kemik, karaciğer, böbrek ve adrenal bezlere metastazı siktir)<sup>2</sup>.

#### **Ayırıcı Tanı**

Aşağıdaki hastalıklar retinoblastomun semptom ve bulguları ile sık karışmaktadır<sup>3-7</sup>.

1. Larval granülomatosis:
  - a) Toxocara canis, b) Cysticercus,
2. Retrolental fibroplazi,
3. Persistant hiperplastik primer vitreus,
4. Retinal displazi,
5. Metastatik retinitis (enfeksiyonlara bağlı),
6. Coat's hastalığı,
7. Massif retinal fibrozis,
8. Konj. chorioretinal coloboma,
9. Retinal astrositoma,
10. Konj. retinal ayrılma (Retinoschisis ile birlikte veya ayrı olarak).

Yenidoğanın hemorajik hastalığında vitreus ve ön kamerada hemoraji olup retinoblastomayı maskeleyebilir. Ayrıca anjiomatoz tümörler, von-Hippel Lindau hastalığı da ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

#### **Tedavi**

Diğer tümörlerde olduğu gibi retinoblastomada da tedavi; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi ile olmaktadır. Ancak hastalığın evrelerine tek veya iki gözde oluşuna ve eldeki imkanlara göre bu tedavilerin biri veya birkaçı seçilip uygulanmalıdır. İdeal tedavi en az görme kaybı yapılarak tümörü eradike etmektedir<sup>1</sup>.

Tek taraflı tümörlerde optik siniri en az 10 mm kesecek şekilde

enükleasyondur. Eğer tümör retina içinde ise bu tedavi yeterlidir. Tümör evre II'de ise; optik sinir başı, vitreus ve choroide yayılmış ise enükleasyon ile birlikte bir yıl süre ile vincristin + endoxan kemoterapisi uygulanmalıdır. Tümör III. evrede ise enükleasyon sonucu kafa ve orbitaya radyoterapi verilmeli, ilaveten 6 hafta süre ile intratekal Methotroxate verilmelidir. Eğer uzak metastaz var ise hem radyoterapi hem de kemoterapi verilmelidir<sup>1-2</sup>.

Tümörün yaygınlığı ve evrelerine uygun olarak yapılan diğer bir tedavi protokolu da Tablo I'de görölmektedir<sup>2</sup>.

Tablo I: Retinoblastomada evrelere göre tedavi.

Evre	Tek veya iki taraflı tümör Tek veya multifokal tümör	Tedavi Planı
I	<u>Tümör retinayı tutmuş ise</u>	(3500-4500 <sup>r</sup> )
	A. Bir kadran veya az	A. Xray+VCR+Endoxan (bir yıl)
	B. İki kadran veya az	B. Xray+VCR+Endoxan
	C. Retinanın %50'den daha fazlası	C. Enükleasyon
II	<u>Tümör göz küresini tutmuş ise</u>	
	A. Vitreusta	A. Enükleasyon
	B. Optik sinir başına yayılma	B. Enükleasyon
	C. Choroide yayılma	C. Enükleasyon+VCR+Endoxan (bir yıl)
	D. Choroide yayılma + optik sinir başına	D. Enükleasyon+VCR+Endoxan
E. Ven boyunca yayılma	E. Enükleasyon+VCR+Endoxan	
III	<u>Tümörün göz dışına-regional yayılması</u>	
	A. Optik sinir ucundan da yayılması	A. Enükleasyon
	B. Sklera yolu ile orbita içine yayılması	B. Xray+(kafa ve orbitaya (3000-4000 <sup>r</sup> )
	C. Choroid ve optik sinir ucuna yayılma (Subarachnoid)	C. VCR+Endoxan (bir yıl)
D. Sklera yolu ile orbita içine ve optik sinir ucu ilerisine yayılım.	D. İT.Methotrexate (6 hafta) (haftada)	
IV	<u>Tümörün jeneralize - uzak metastazı</u>	
	A. Optik sinir yolu ile beyne yayılım	A. Enükleasyon+Xray(Orbita,kafa ve medulla spinalise) VCR+Endoxan+İT.MTX
	B. Kan yolu ile yumuşak doku kemik ve organlara yayılıma	B. Enükleasyon (İstenirse)
C. Kemik iliğine metastaz	C. VCR+Endoxan (bir yıl) (Gerekirse ağrılı yerlere Xray)	

İT: Intratekal, MTX: Methotroxate, VCR: Vincristin, Xray : Radyoterapi.

Vincristin 1-1,5 mg/m<sup>2</sup> /IV/haftada, Endoxan 200-300 mg/m<sup>2</sup> /IV/haftada bir münabebe ile verilir. Methotroxate intratekal olarak haftada bir 12 mg/m<sup>2</sup> (evre III ve IV'de) verilir.

Bilateral olan retinoblastoma olgularında gerek teşhis koymak ve gerekse evresini saptamak için, en şiddetli tutulan göz enükle edilir, diğer göze uygun şekilde radyoterapi, Crioterapi ve ışık koagülasyonu veya kemoterapi uygulanır. Kemoterapotik ajan olarak tedavide ayrıca Nitrojen mustard, Triethylenemelamine (TEM), 5-Fluorouracil, Adriamycin de kullanılmaktadır<sup>1,6-11</sup>.

### Prognoz

Ortalama yaşam süresi erken teşhis ve iyi bir tedavi ile %85'dir. Ölümün uzak metastazlar ve S.SS. tutulum ile olmaktadır. Bilateral olup yaşayanlarda ise yıllar sonra ikincil malignansı gelişme riski mevcuttur. Prognoza etki eden faktörler şunlardır.

1. Tümörün herediter veya sporadik oluşu,
2. Mevcut semptomlar,
3. Erken tanı,
4. Tümörün tedaviye başlandığındaki yaygınlığı,
5. Uygulanan tedavinin türü.

Retinoblastomalı çocukların ailelerine genetik danışma verilmeli, muhtemel olasılıklar anlatılmalıdır.

Retinoblastomada, nöroblastomada olduğu gibi spontan regresyon da görülebilir. Nekroz sahalarında nükleer DNA'nın salınımı sonucu, extraselluler mesafede, damar duvarlarında kalsifikasyon sahasında serbest DNA globulleri bulunabilir. Calcium kompleksi tümör regresyonunun bir indexi olarak kabul edilebilir. Ayrıca tümörün gri, homojen, damarsız bir kitleye dönüşmesi de regresyon belirtisi olarak kabul edilebilir. Lezyon yerinde chorioretinal atrofi sahasında pigment halkası bulunması da regresyon bulgusu olarak kabul edilmektedir<sup>1,3,4</sup>. Bugün için bu hastalıkla uğraşan merkezlerde mortalite oranı %10 civarına kadar düşürülmüştür.

### KAYNAKLAR

1. Bedford MA, Freeman JE. Retinoblastoma in Bloom HJG, Lemerle J. et all (Eds), **Cancer in Children**. Berlin Springer verlag. 1975, pp.120-127.
2. Pratt CB. Management of malignant solid tumors in children. **The Ped Clin North America** 19(4): 1151-1153, 1972.
3. Riemenschneider TA. Retinoblastoma in Behrman RE, vaughan vc. **Nelson Textbook of Pediatrics**, twelfth edition, Igaku-Shoin-saunders, 1983, pp.1286-1287.
4. Reese AB. **Retinoblastoma and Other Neuroectodermal Tumors of Retina in Tumors of the Eye**. Third Edition, Philadelphia. Harper and Row 1976, pp.89-132.
5. Kitchin FD. Genetics of retinoblastoma in Reese AB (ed) **Tumors of the Eye**. Third Edition, Philadelphia Harper and Row 1976, pp.125-132.

6. Bedford MA, Bedotto C, Macfaul PA. Retinoblastoma a study of 139 cases. *Brit J Ophthal*, 59:19, 1971.
7. Lennox EL et al. Retinoblastoma: A Study of natural history and prognosis of 268 cases. *Br Med J*, 3:282, 1975.
8. Freeman CR, Esseltine DL, Whitehead Vm, et al. Retinoblastoma: The case for radiotherapy and for adjuvant chemotherapy. *Cancer*, 46:1913, 1980.
9. Tolentino FI, Jr. Tablante RT. Cryotherapy of retinoblastoma. *Arch Ophthal*, 87: 52, 1972.
10. Berry DH, Holcombe TM, Lonsdale D, et al. Chemotherapeutic trials in patients with metastatic retinoblastoma. *Cancer Chemother Rep*, 52: 631, 1968.
11. Wolff Ja, Pratt CB and Sitarz. Chemotherapy of metastatic retinoblastoma. *Cancer Chemother Rep*, 16:435-437, 1962.