

# Retinoblastomun Tedavi Kararındaki Zorluklar\*

DIFFICULTIES IN DECISION OF RETINOBLASTOMA TREATMENT

**Mahmut KAYA<sup>1</sup>, Dilek GÜNEŞ<sup>2</sup>, Nilüfer KOÇAK<sup>1</sup>, Kamer MUTAFOĞLU UYSAL<sup>2</sup>,  
Erdener ÖZER<sup>3</sup>, Handan ÇAKMAKÇI<sup>4</sup>, Süleyman KAYNAK<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Enstitüsü Çocuk Onkoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

<sup>4</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

### ÖZET

Dokuz yaşında erkek hasta, sağ gözde bulanık görme ve sinek uçuşması yakınmalarıyla başvurduğu dış merkezde tek taraflı retinoblastom tanısı aldıktan ve ilk kür kemoterapisi uygulandıktan sonra merkezimize başvurmuştu. Ailede retinoblastom öyküsü pozitif. Oftalmolojik incelemede görme keskinliği her iki gözde 10/10, bilateral ön segment muayenesi doğal, göz içi basınçları normal idi. Fundus incelemesinde; sağ gözde optik disk ve makula olağan, retina nazalinde vitreusa protrüze olan kitle ve inferiorunda birkaç odak, vitreusta yaygın tohumlanma görüldü. Sağ gözdeki retinoblastom "Reese-Ellsworth Grup Vb", "Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması Grup E" olarak değerlendirildi. Sol göz normal bulundu. Hastanın başka merkezde aldığı ilk kür kemoterapisinden sonra merkezimizde dört kür VEC (vinkristin, etoposid, karboplatin) kemoterapisi kemoredüksiyon amacıyla uygulandı. Kemoterapi ile sağ gözdeki kitlede ve vitreus tohumlanmasında gerileme olmadığı görüldü. Retinoblastomun lokal ilerleme ve sistemik metastaz yapma riski de göz önüne alınarak, ileri evreli, kemoterapiye yanıtız retinoblastomu olan sağ göze, 10/10 görmesine karşın enükleasyon uygulandı.

Lokal tedavi ile görme keskinliği ve globun korunması planlanan olguda, tümörde kemoredüksiyon rejimi ile tümör regresyonu sağlanamadığından enükleasyon uygulanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Enükleasyon, kemoredüksiyon, retinoblastom, görme keskinliği

### SUMMARY

A nine year-old boy was admitted with a history of 'blurred vision and floaters' in his right eye. He was first admitted to another hospital and diagnosed with retinoblastoma by fundoscopic and radiological examinations. After receiving one course of center. Family history was positive for retinoblastoma in his cousin. Our ophthalmologic exa-

### Nilüfer KOÇAK

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Göz Hastalıkları AD

35340 İnciraltı, İZMİR

**e-posta:** nkocak@yahoo.com

**GSM:** (505) 5252143

**Tel:** (232) 4123062

\* Bu çalışma TOD 41. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

mination revealed full visual acuity in both eyes, preserved bilateral anterior segment and normal intraocular pressure. Fundus examination revealed a normal optic disc and macula, a protured mass into vitreous cavity in the nasal part of retina and a few focus in inferior part, diffuse seeding in the vitreous in his right eye. His left eye was normal. He had advanced intraocular retinoblastoma in the right eye, consistent with Group Vb by Reese-Ellsworth classification, and Group E by International Retinoblastoma Classification according to the ophtalmological examination and imaging studies. He received five courses of chemoreduction regimen with carboplatinum, etoposide and vincristine. Tumor size showed no regression and vitreous seeding did not disappear. He eventually underwent enucleation of the right eye although the visual acuity was full, since he had advanced intraocular disease with no response to chemoreduction regimen.

Although visual acuity and globe integrity were planned with local treatment, enucleation was performed because of no tumor regression with chemoreduction regimen.

**Key words:** Chemotherapy, visual acuity, enucleation, retinoblastoma

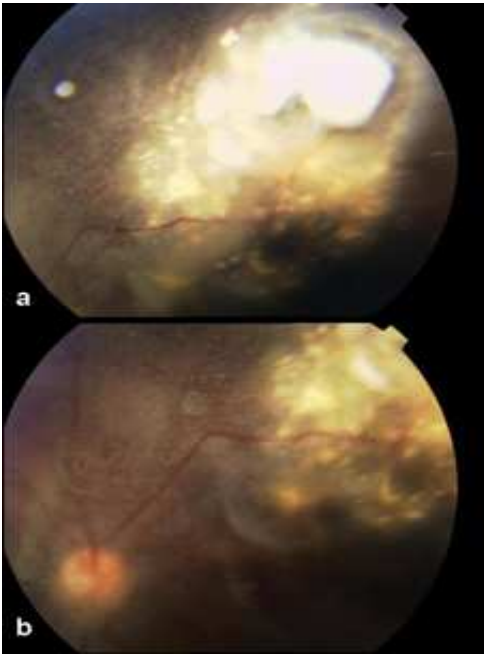
Retinoblastom (Rb), çocukluk çağının, embriyonel nöral retinadan kaynaklanan malign tümördür. Nadir görülen bu malign tümör için gelişmiş ülkelerde sıklık 1/14000 - 18000 canlı doğumda olarak bildirilmektedir (1). Tümör sporadik veya ailesel gelişebilmektedir. Sporadik olgularda sıklıkla tek taraflı Rb görülürken, ailesel olgularda her iki gözde ve daha erken yaşta Rb görülmesi tipiktir. Gelişmiş ülkelerde daha erken evrelerde tanı alan bu tümörler, gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla ilerlemiş hastalık ile tanı almakta ve bu nedenle gözün korunma olasılığı düşmektedir. İntraoküler Rb evrelemesi için geçmişte en yaygın kullanılan sınıflama Reese Ellsworth sınıflaması iken, intraoküler Rb tedavisinde lokal oftalmolojik tedavilerle kemoredüksiyonun kullanıma girmesinden sonra tedaviyi yönlendirme konusunda yardımcı olan Linn Murphree tarafından önerilen ABC sınıflaması (Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması) yaygın olarak kullanıma girmiştir (2,3). Büyümekte olan çocuklarda görülen bu malign hastalıkta öncelikle yaşamın kurtarılması amaçlanmakla birlikte günümüzde mümkün olan her koşulda görme keskinliğinin ve göz küresinin korunması amaçlanarak multidisipliner bir tedavi yaklaşımıyla tedavi ve takip edilmesi gerekmektedir.

Bu olgu sunumunda ileri yaşta unilaterale Rb tanısı alan, sistemik kemoterapi uygulanan, ardından lokal tedavi ile görme keskinliği ve globun korunması planlanan ancak tümörde kemoredüksiyon rejimi ile tümör regresyonu sağlanamadığından enükleasyon gerektiren bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

Dokuz yaşında erkek hastada 1,5 ay önce, birkaç gün içinde gelişen sağ gözde siyah leke tarzı sinek uçuşmalarının ve sağ gözde bulanık görme yakınmalarının olması üzerine bir üniversite hastanesinin göz kliniğine başvurduğu, oftalmolojik inceleme ve radyolojik görüntülemeler sonucu Rb düşünüldüğü, aile tarafından bir ay içinde iki ayrı üniversite hastanesinin göz kliniklerine de başvurarak görüş alındığı, ve tanının birinci ayında sisplatin, vinkristin, etoposid, siklofosfamid ve MESNA içeren ilk kemoterapi kürünün uygulanmış olduğu öğrenildi. Hasta tanının altıncı haftasında tedaviye devam etmek için fakültemize başvurdu. Rb açısından aile öyküsü pozitif; babasının dayısının torununun üç yaşında iken, annesinin babasının hala torunu iki yaşında iken Rb tanısı konularak tedavi edildiği öğrenildi. Hastanın oftalmolojik muayenesinde; görme keskinliği her iki gözde 10/10 idi. Biyomikroskopik muayenede bilateral ön segment doğal, göz içi basınçları normal sınırlarda saptandı. Fundus bakışında; sağ gözde optik disk ve makula olağan, retina nazalinde vitreusa protrüze olan kitle ve inferiorunda birkaç odak, vitreusta yaygın tohumlanma olduğu görüldü (Resim 1a-b). Sol göz muayenesi doğaldı. Orbita bilgisayarlı tomografi ile sağ oküler bulbus nazal kesiminde geniş tabanlı irregüler kitle izlendi (Resim 2) ve manyetik rezonans görüntüleme ile kitlenin koryoretinal kompleksten köken aldığı, lümen içerisine uzanan plak tarzı solid kitlenin yoğun kontrast tuttuğu görüldü. Oftalmolojik muayene ve radyolojik görün-

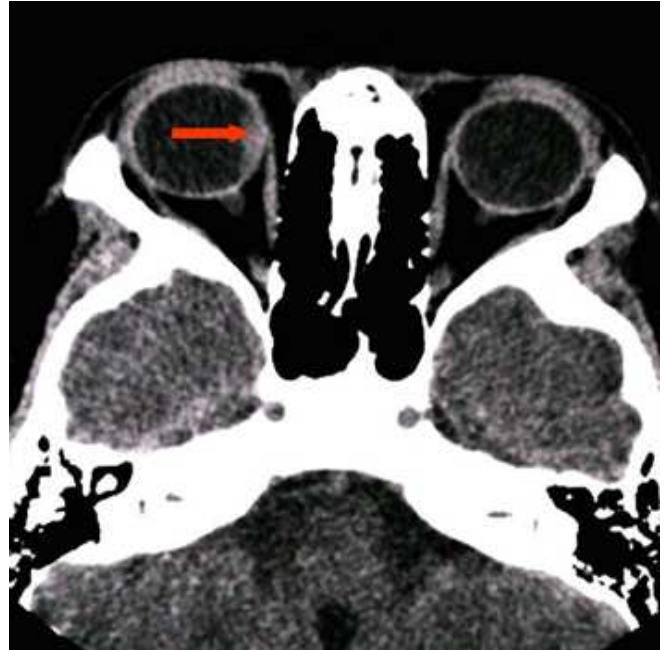
tülemeler sonucu unilateral Rb Reese Elsworth sınıflamasına göre Grup Vb, Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasına göre Grup E tanısı aldı. İleri intraoküler tümör evresi olması nedeniyle, metastaz açısından yapılan değerlendirmesinde kemik iliği aspirasyonu ve beyin omurilik sıvısı incelemeleri normal bulundu.



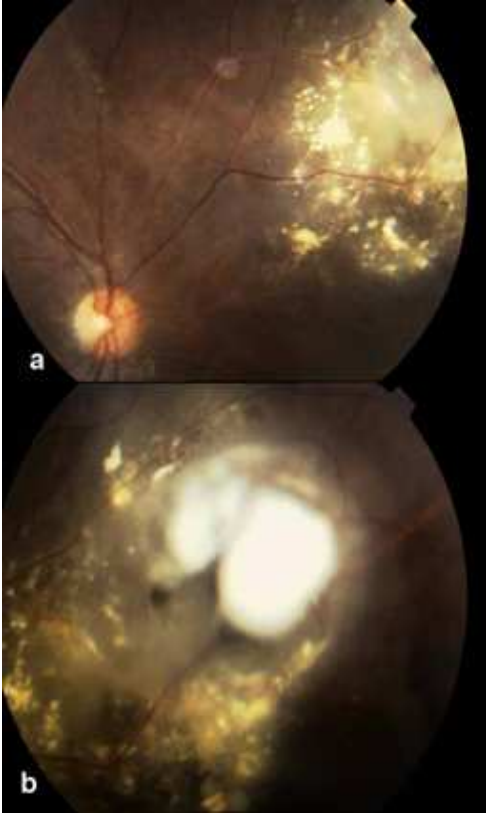
**Resim 1 a-b.** Kemoterapi öncesi sağ renkli fundus fotoğrafları; üst temporal damar arkı üzerinde makulayı içine almayan yaklaşık 4-5 disk çapında olan ve alttaki subretinal sıvı nedeniyle retinayı havalandıran vitreusa protüze kitle görünümü. Kitle etrafında yoğun eksudasyon ve 5-6 sattelit odak görülmektedir. Üst nazal kısımda daha yoğun olmakla beraber vitreustaki seeding (tohumlanma) dikkati çekmektedir.

Fakültemizin Pediatrik Tümörler Konseyi'nde tedavi planı tartışıldı. Rb'nin intraoküler ileri evre olmasına karşın 10/10 gören bu göze primer enükleasyon yapmanın ciddi bir morbidite olabileceği, sistemik kemoterapi ile kemoreduksiyon denenmesi ve gerek primer kitlede, gerekse vitreus tohumlanma alanında yeterli regresyon sağlanabilirse, lokal oftalmolojik tedavi uygulanmasına karar ve-

rildi. Beş kür kemoterapiye rağmen sağ intraoküler tümör kitlesinde boyutsal değişiklik ve regresyon olmadığı, vitreus tohumlanmasının kaybolmadığı (Resim 3a-b) görüldü. Kemoterapiye yanıtız Rb tanılı bu hastada, hastalığın lokal yayılım ve sistemik metastaz yapma riski olduğundan sağ göze enükleasyon yapılmasına karar verildi. 10/10 gören ancak kemoterapiye yanıtız tümörlü sağ göze enükleasyon uygulandı. Histopatolojik incelemede; makroskopik olarak üst nazal polde 8x5 mm düzensiz gri-beyaz tümör dokusu, vitreus içinde tohumlanma ile uyumlu gri-beyaz alanlar görüldü (Resim 4); mikroskopik incelemede fibriler bir matris içinde küçük yuvarlak tümör hücrelerinden oluşan tümör dokusu izlendi (Resim 5). Subretinal ve optik sinir invazyonu saptanmadı. Olgu histolojik olarak Rb tanısı aldı. Hasta son bir yıldır tedavimsiz ve hastalısız izlenmekte olup, orbital kavite içine protez uygulaması yapıldı.



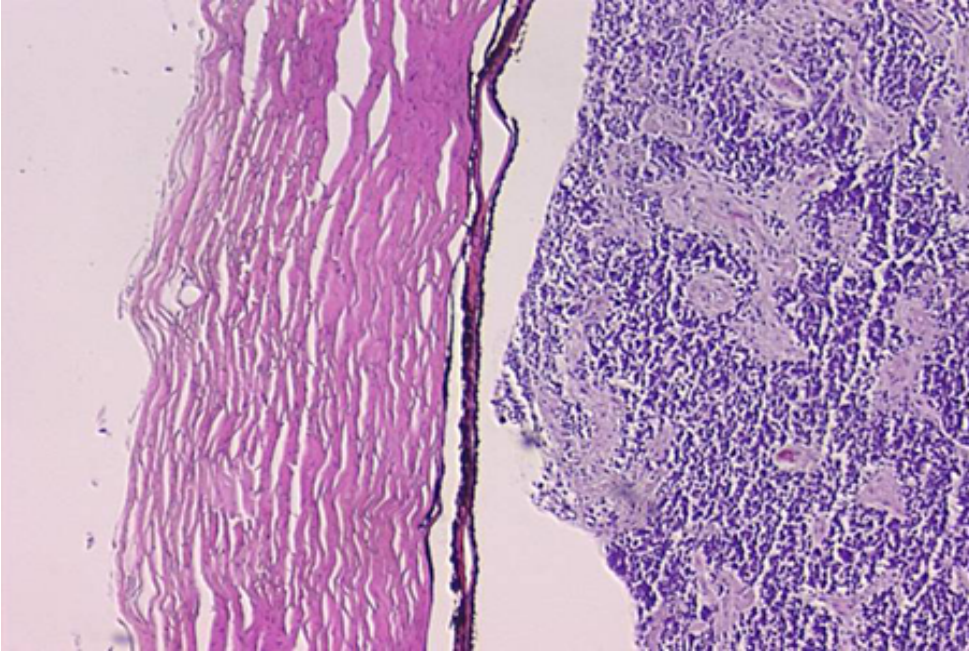
**Resim 2.** Orbita aksiyel BT kesitinde glob medial-nazal duvarında 10x3x6 mm boyutlarda hipodens kitle mevcut (kırmızı ok işareti). Belirgin kalsifikasyon saptanmamıştır.



**Resim 3 a-b.** Kemoterapi sonrası sağ renkli fundus fotoğrafı; tümör kitlesinin yaklaşık aynı boyutlarda ve retinal elevasyonun devam ettiği görülmektedir. Tedavi sonrası kitle etrafındaki eksudasyonda hafif azalma olmakla beraber eksudasyon devam etmektedir. Vitreus seeding'de (tohumlanma) ılımlı çekilme olduğu gözlenmektedir.



**Resim 4.** Tümörün makroskopik görünümü; tümör dokusu üst nazal pol yerleşimli 8x5 mm boyutlarda ve vitröz sıvı içerisinde 'seeding' ile uyumlu yayılım göstermektedir.



**Resim 5.** Tümörün histolojik görüntüsü; sağda vitröz kavite içerisinde tümör dokusu izlenmektedir. x100 H&E

## TARTIŞMA

Rb, gelişmiş ülkelerde tüm çocukluk çağı malign tümörlerin %3'nü oluşturmaktadır (1). Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin ortak yürüttüğü çocukluk çağı kanser kayıt sisteminde tüm pediatrik malign tümörler içinde Rb'nin %2,8 oranında izlendiği bildirilmiştir (4). Bizim hastamızın aile öyküsü pozitif olmasına karşın, herediter olgularda tipik olarak daha erken yaşta ve sıklıkla bilateral tümör gelişme özelliğinin tam aksine ileri yaşta ve tek taraflı tümör gelişmiştir (1,5,6). Ülkemizde yapılan bir çalışmada Rb tanılı 141 çocuk hastanın analizinde ortalama tanı yaşının 25 ay (2 ay – 9 yaş) olduğu ve yedi ve dokuz yaşında unilateral tümörü olan birer hasta bildirilmiştir (5). Rb tanılı 453 çocuk hastadan >5yaşta tanı alan 16'sının analiz edildiği bir çalışmada ileri yaş tanılı hastaların ortanca altı yaşta (5,5 – 12y) tanı aldıkları, çoğunun ilerlemiş hastalık ile başvurdukları ve 15'inde enükleasyon gerektiği belirtilmiştir (7). Çocuk beş yaşından büyük olduğunda Rb tanısından şüphe edilmesinde geç kalınmasının çocukların ileri evreli hastalık ile tanı almasında önemli olduğu yorumu yapılmıştır (7). Tek taraflı Rb tanısı alan hastamızın diğer gözünün aralıklı oftalmolojik muayene ile takibi ve aile öy-

küsü pozitif olduğu için kardeşlerinin oftalmolojik muayenelerinin yapılması ve takibi önem taşımaktadır. Diğer yandan aile öyküsü nedeniyle tümör dokusunda moleküler genetik analiz yapılması uygun olan bu hastada, ne yazık ki bu analiz yapılamamıştır. Ancak koşullar mümkün kıldığında, bu hastanın periferik kanından genetik analizde, herediter Rb varlığı açısından yararlı olacaktır.

Rb'nin belirti ve bulguları intraoküler tümörün boyutu ve yerleşim yerine göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde hastalar genellikle erken dönemde lökokori, strabismus gibi bulgularla tanı almakta olup, ağrılı-kırmızı göz, glokom, görmede azalma yakınmaları daha az sıklıkla görülürken; gelişmekte olan ülkelerde hastalar ilerlemiş hastalık, proptozis, orbital kitle, bazen ekstraoküler yayılıma işaret eden periaurikuler lenfadenopati ile başvurmaktadır (1). Bizim hastamız siyah leke tarzı sinek uçuşmaları ve bulanık görme yakınmalarıyla başvurmuş olsa da ülkemizde yapılan çalışmalarda en sık karşılaşılan başvuru yakınmaları %64,8– 82 lökokori ve %10- 50,5 strabismus olarak bildirilmiştir (5,6).

Hastamızda olduğu gibi Özdemir ve ark.'larının yaptıkları çalışmada da intraoküler Rb tanılı 121 hastanın

%68,6'sının tanı anında Reese-Ellsworth Grup V olduğu belirtilmiştir (6).

Rb'nin tedavi yaklaşımının planlaması ve uygulanması çok kompleks olup, pediatrik onkolog, oftalmolog ve radyasyon onkoloğunun bulunduğu bir ekip tarafından belirlenmelidir. Hastaya özgü olan onkolojik tedavi görmenin, globun ve hayatın korunması hedeflenerek belirlenir. Hastanın yaşı, tümörün lateralizasyonu, lokalizasyonu, intraoküler tümörün evresi, sistemik metastaz varlığı, görme prognozu, ailesel ve sosyal uyum tedavide etkilidir (1). Sistemik kemoterapinin ardından lokal tedavi yöntemleri olan kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon, plak radyoterapi, transpupiller termoterapi, transskleral termoterapi gibi tedavi seçenekleri uygulanarak tümörün kontrolü sağlanmalıdır. Uygulanan neoadjuvan kemoterapi, lokal tedavi uygulamasını kolaylaştırıcı ve tedavi başarısını arttırıcıdır (1,8). Plak radyoterapinin (brakiterapi) uygulanabilmesi için tümörün uygun boyutlarda olması, tedavi başarısını arttırmaktadır (9). Shields ve ark.'larının yaptıkları çalışmada brakiterapinin etkili olabilmesi için tümör boyutlarının 16 × 8 mm'den küçük olması gerektiği vurgulanmaktadır (10). Tümör boyutları brakiterapi uygulanması için uygun olan vakalarda da başarı şansı her zaman yüksek olmayabilmektedir. Özellikle subretinal yayılımı olan ya da vitreusta yaygın tohumlanması olan vakalarda başarının çok düşük olduğu bildirilmiştir (10). Hastamızda da tümör boyutlarının brakiterapi tedavi seçeneği için uygun olduğu düşünülmüş ve aile ile tartışılmıştır, fakat olası oftalmolojik komplikasyonlar ve düşük tedavi başarısı nedeniyle aile bu tedavi seçeneğini istememiştir.

Günümüzde unilateral Grup E, Rb için önerilen tedavi yaklaşımı primer enükleazyondur (3). İntraoküler Rb'da kemoredüksiyon ve adjuvan tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılmasıyla globun korunma oranları Reese-Ellsworth grup V'de %78 olarak bildirilmiştir (11). Gündüz ve ark.'ları Reese-Ellsworth grup V için bu oranı %71 – 75 olarak bildirmiştir (12); kemoredüksiyon ve lokal tedavi yöntemleri uygulanmış Reese-Ellsworth grup V hastaların %47'sinde eksternal radyoterapi, %53'ünde enükleazyon gerektiği rapor edilmiştir. Ancak hastamızda beş kür kemoterapiye rağmen intraoküler tümör kitlesinde küçülme sağlanamadı.

Tedaviyi yönlendirici özelliği de olan Uluslararası Retinoblastom Sınıflamasında hastanın görme düzeyi tedavi yönetimini etkileyen bir parametre olarak kullanılmamaktadır (3). Rb tedavi yaklaşımı için yapılan sınıflamaların hiçbirinde görme keskinliğinin kriter olarak alınmaması bu malign ve agresif tümörün tedavisindeki ana amacın hem lokal hem de sistemik tümör kontrolünü sağlayarak öncelikle yüksek sağ kalım elde etmek ve ardından eğer mümkünse gözü ve görmeyi koruyabilmek amacıyla tedavi planlarının yapılmasının bir sonucudur. Buna karşın, görme keskinliği iyi olan bir gözde enükleazyon kararı verip uygulamak hem tedaviyi planlayan hekimler hem de aile için zor bir karardır. Aile öyküsü Rb açısından pozitif olan olgumuzda, tek taraflı ileri evreli ve kemoterapiye yanıtız bu tümörün bu aşamadan sonraki tedavisinde tümörün gerek lokal ilerleme riski gerekse sistemik metastaz yapma riski dikkate alınarak hastanın hayatını riske etmemek amacıyla tümörlü göze enükleazyon uygulanmasına karar verilmiştir. Tedavi seçenekleri ile olası erken ve geç yan etkileri aile ile ayrıntılı tartışılmış ebeveynler enükleazyondan yana olduklarını belirtmişlerdir.

Hastamızda olduğu gibi, ileri evre ailesel Rb tanılı ve sistemik kemoterapiye yanıtız olgularda, radyoterapiye bağlı yan etkilerden ve ikincil tümör riskinden kaçınmak, çocuğun yaşamını riske atmamak amacıyla görme keskinliği iyi olmasına rağmen tümörlü gözün enükleazyonu gerekebilmektedir. Bu durumun hasta ve yakınlarına çok ayrıntılı ve özenli olarak anlatılması gerekir. Aile öyküsü pozitif olgularda sağlam gözün ve kardeşlerin aralıklı oftalmolojik kontrolü ve mümkünse tümör dokusunda veya periferik kan örneğinde Rb gen mutasyonu araştırmak için genetik analiz yapmak önemlidir. Hastaların ileri evre Rb ile tanı aldığı ülkelerde Rb konusunda toplumun eğitimi önemlidir. Diğer yandan beş yaşından büyük çocuklarda görme yakınmaları varlığında düşük bir olasılık da olsa Rb tanısı akla getirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Chevez-Barríos P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Retinoblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkin 2006.

2. Reese AB and Ellsworth RM. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy, *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963; 67:164–172.
3. Murphree AL. Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:41-53.
4. Kutluk T, Yesilipek A. On behalf of the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) and Turkish Pediatric Hematology Society (TPHD). Pediatric Tumor Registry for 2002-2005 in Turkey. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:12-13.
5. Ozkan A, Pazarli H, Celkan T et al. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981-2004. *Pediatr Int* 2006;48:369-373.
6. Ozdemir H, Tacyildiz N, Unal E, Yavuz G, Ugur H, Gunduz K. Clinical and epidemiological characteristics of retinoblastoma: correlation with prognosis in a Turkish pediatric oncology center. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:221-231.
7. de Aguirre Neto JC, Antoneli CB, Ribeiro KB et al. Retinoblastoma in children older than 5 years of age. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:292-295.
8. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol* 2002; 133:657-664.
9. Shields CL, Shields JA, Cater J, Othmane I, Singh AD, Micaily B. Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology* 2001;108:2116-2121.
10. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006;17:228-234.
11. Shields CL, Shields JA, Needle M et al. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997;104:2101-2111.
12. Gündüz K, Shields CL, Shields JA et al. The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1998;116:1613-1617.