

RETİNOBLASTOMA

Nurdan TAÇYILDIZ*

Retinoblastoma, embriyonik nöral retinadan köken alan, çocukluk çağının en sık göz içi tümörüdür. İlk kez 1926 yılında Amerikan Oftalmoloji Birliği tarafından "retinoblastom" terminolojisi kullanılmıştır. Tek yada çok sayıda odakta başlayabildiği gibi, bir gözü ya da iki gözü tutabilir.

EPİDEMİYOLOJİ:

Amerika birleşik devletlerinde sıklık 18.000 ~ 35.000 canlı doğumda bir olarak bildirilmekle birlikte Güney Amerika Ülkelerinde ve Orta Doğu'da daha sık görülüyor olabileceğine ait izlenimler vardır. Olguların %40-60'ı bilateraldir. Hastaların %90'ında aile öyküsü yoktur. Ortanca tanı yaşı 2 olmakla birlikte vakaların %95'i 5 yaş, %40'ı 1 yaş altında tanı alır. Yedi yaşa kadar yeni tümör oluşum riski vardır. Bilateral olgular, unilateral'e göre daha küçük yaş grubunda tanı alırlar. Muhtemelen daha geç tanı aldıklarından, unilateral olguların da bilateral hastalık kadar metastatik hastalık riski taşıdığı bilinmektedir. Retinoblastoma gelişme riski ırk ya da cinsiyete göre değişmemektedir. Bilateral olguların %5-7 sinde trilateral retinoblastoma (kafa içinde, orta hatta primitif nöroektodermal tümör -PNET- eşlik etmektedir) gelişme riski vardır. Bu nedenle göz dışı hastalık taraması çalışmalarının içinde mutlaka radyolojik olarak intrakranial PNET aranması da yer almalıdır.

GENETİK:

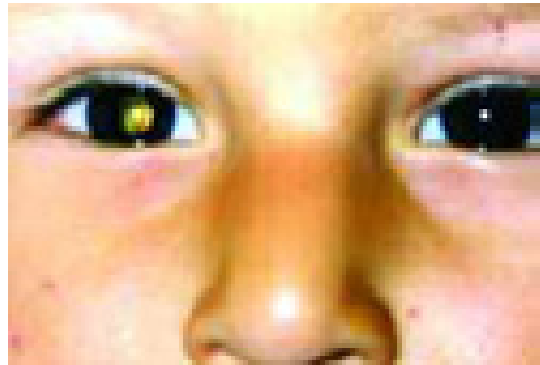
Tüm retinoblastomalı hastaların %60'ı non-herediter ve unilateral iken, %15'i ve unilateral, %25'i ise herediter ve bilateraldir. "İki nokta mutasyonu" modeli, ailesel olguların neden genellikle multifokal ve bilateral iken, sporadik olguların unifokal, unilateral ve daha geç yaşta ortaya çıktığını izah etmektedir. Hastalığın gelişmesi için gerekli olan iki mutasyonun ilki ailesel olgularda germinal hücrelerde oluşurken, ikincisi somatik retinal hücrelerde gelişir. Oysa sporadik olgularda her iki mutasyonda somatik retinal hücrelerde oluşmaktadır. RB1 tümör süpresif geni kromozom 13q 14 bölgesinde yerleşmiştir. Bu bölgeyi kapsayan büyük delesyonlar, yada gen içindeki mutasyonlar, kromozomun her iki alleli'ni de tuttuğunda hastalık gelişmektedir. Rb-geni içinde hastalık oluşturulabilen 200'den fazla mutasyon gösterilmiştir. Kalıtsal olgularda ilk mutasyon hastanın tüm hücrelerinde yer aldığından, bu hastalarda sporadik olgulara göre, osteojenik sarkoma gibi ikincil tümör gelişme riski daha fazladır.

Hastalığın kalıtsal formu, yüksek ancak tam olmayan penetrans ile otozomal dominant geçiş gösterdiğinden, bir hastanın çocuklarına hastalığı geçirme ihtimali %45'dir. Bu nedenle aile öyküsü var ise, bebek doğumdan kısa bir süre sonra ve belirli aralıklar ile deneyimli bir oftalmolog tarafından izlenmelidir. Aile kalıtsallık ile ilgili olarak bilgilendirilmelidir. Unilateral hastalığı olan olgularda enükleasyon yapılmış ise, tümör dokusundan ve periferik kandan Rb mutasyon çalışması yapılarak hastalığın kalıtsal formda olup olmadığı anlaşılabilir. Bilateral olgularda perifer kan analizi yeterlidir. Genetik inceleme yapılmıyor ise, hastanın kardeşlerinde, doğumda ve sonrasında her dört ayda bir olmak üzere 4 yaşına kadar oftalmolojik inceleme önerilmektedir.

KLİNİK BULGULAR:

Gelişmiş ülkelerde retinoblastoma göz içindeyken tanı alırken, gelişmekte olan ülkelerde tanı genellikle ileri göz içi evre yada metastatik hastalık sırasında konabilmektedir. Retinoblastomanın en sık görülen klinik bulgusu, göz bebeğinin normal kırmızı reflesini kaybetmesi ve beyaz renkte parlaması şeklinde tanımlanan lökokoridir (Resim 1). Tümör büyükse ya da retina dekolmanına yol açmış ise lökokori daha belirgin olmaktadır. Vitreus kanaması varsa lökokori yerine, pupilde koyu refle alınabilir. Retinoblastomanın ikinci en sık bulgusu şaşılıktır. Hastalar kırmızı göz, görme kaybı yada gözde kitle ile de başvurabilirler. Heterokromia (iris renginde farklılık) retinoblastomaya bağlı olarak irisdeki yeni damarlanmanın ilk bulgusu olabilir. Rubeosis iridis (iris yüzeyinde yeni damarlanma) enükleasyon gerektiren hastaların %50'sinden fazlasında saptanan bir bulgudur.

Spontan hifema (ön kamarada kanama) travma öyküsü



Resim 1. Sağ gözde lökokori

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

yok ise retinoblastomayı düşündürmelidir. Ön çember köşelerinde yeni damarlar sonucunda glokom gelişebilir. Sekonder inflamasyon yada glokom gözde ağrı bulgusuna yol açabilirken, retinoblastom tek başına ağrı nedeni değildir.

TANI ve EVRELENDİRME:

Pupil dilatasyonu ve genel anestezi altında retinanın tamamının değerlendirilmesi esastır. Tanı, oftalmoskopik, ve ultrasonik inceleme sonucunda yapılırken, patoloji konfirmasyonu gerekli değildir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi (BT) lokal hastalığın invazyonunun değerlendirilmekte en sık kullanılan yöntemler olmakla birlikte, amaç optik sinir ya da orbita katmanlarının tutulumunu değerlendirmek ise manyetik rezonans (MR) incelemesi daha yararlı olmaktadır. Reese-Ellsworth sınıflandırması göz içi retinoblastomun klinik evrelendirilmesi için kullanılmıştır. Görme yönünden prognozu belirlemek için geliştirilmiştir (Tablo 1). Göz içi ileri evre hastalık varlığında lomber ponksiyon ile beyin omurilik sıvısının sitolojik incelemesi, kafa CT ya da MR tetkiki ile birlikte santral sinir sistemi tutulumunun araştırılması açısından gereklidir. Sistemik tutulum riski

Tedavi ve prognoz:

Erken tanı ve tedavide geliştirilen yeni yöntemler ile yaşam süresi ve görme yönünden prognoz geçen yüzyıla göre büyük oranda iyileşmiştir, bu oran 1930'larda %30'larda iken, günümüzde %90-95'lere yükselmiştir. Retinoblastom tedavisi oftalmoloji, pediatrik onkoloji ve radyasyon onkolojisi gibi çeşitli dalların ortak çalışmasını gerektiren bir konudur. Erken tanı sonrasında transpupiller termoterapi (TTT), episkleral plak tedavisi, fotokoagülasyon ve kriyoterapi ile başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Günalp ve arkadaşları, 636 retinoblastomlu olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, unilateral tutulumu olan 412 olguda (%93.4) enükleasyon tedavisi, bilateral tutulumu olan 132 olguda (%67.6) ise bir göze enükleasyon, diğer göze radyoterapi uyguladıklarını bildirmişlerdir.

Günümüzde, önceleri iki klasik tedavi yöntemi olarak uygulanan enükleasyon ve eksternal radyoterapiden büyük oranda kaçınılmaktadır. İki taraflı retinoblastomlarda eksternal radyoterapi ışın alanı içindeki veya başka bölgelerdeki maligniteler yönünden artan bir risk taşımaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde retinoblastom tanısında önemli

Tablo 1. Reese-Ellsworth sınıflandırması ile göziçi retinoblastom evrelendirilmesi

EVRE-I: Çok iyi prognozlu	A: Ekvator veya gerisinde, 4 disk çapından küçük tümör B: Ekvator veya gerisinde, birden fazla 4 disk çapından küçük tümör
EVRE-II: İyi prognozlu	A: Ekvator veya gerisinde, 4-10 disk çapında tümör B: Ekvator gerisinde, 4-10 disk çapında birden fazla tümör
EVRE-III: Prognoz şüpheli	A: Ekvatorun önünde herhangi büyüklükte bir tümör B: Ekvatorun gerisinde 10 disk çapından büyük tümör
EVRE-IV: Prognoz kötü	A: Bazılan 10 disk çapından büyük çok sayıda tümörler B: Ora serrataya uzanan tümör
EVRE-V: Prognoz çok kötü	A: Retinanın yarısından fazlasını tutan tümörler B: Vitreus tohumlanması

Tablo 2. Retinoblastom'da Sistemik Evrelendirme

Evre I	Lokale intraokuler hastalık
Evre II	Orbital hastalık
Evre III	İntrakraniyel tutulum Kitle ve BOS tutulumu
Evre IV	Uzak metastazlar: Kİ veya fokal kemik lezyonları veya diğer organ tutulumları

Grabowski EF, Abramson DH. Hematol / Oncol Clin N Am 1987; 1:721

taşıyan hastalarda kemik taraması ve kemik iliği incelemesi de evrelendirme çalışmaları içinde bulundurulmalıdır. Sistemik evrelendirme için çeşitli yöntemler olmakla birlikte Grabowski ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan en sık kullanılanlardan biridir (Tablo 2). Özellikle santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda prognoz, uygun tedavi protokollerine rağmen kötüdür.

gecikmeler söz konusu olmaktadır. Bunun sonucunda, olgular ileri yaşta tanı almakta ve tanı sırasında tümörün göz içine tamamen yayılmış olduğu görülebilmektedir. Ayrıca, SSS ve uzak organlara yayılım da sık olmaktadır. Sonuçta enükleasyon ve eksternal radyoterapi gibi tedavi seçenekleri kaçınılmaz olarak gündeme gelmektedir.

Tedavi seçenekleri:

Tedavinin en önemli amaçları, kombine kemoterapi ile tümör redüksiyonu sağlandıktan sonra lokal tedavi yöntemlerinden biri veya birkaçını tedaviye ekleyerek, öncelikle çocuğun yaşamını kurtarmak ve olanaklı ise gözü ve görme fonksiyonlarını korumaktır.

Bugün mevcut olan tedavi metodları kemoredüksiyon, lazer fotokoagülasyonu, plak radyoterapi, kriyoterapi, termoterapi - kemoterapi, eksternal radyoterapi, enükleasyon ve orbital ekzenterasyonu kapsar.

Kemoredüksiyon:

Son yıllarda retinoblastom tedavisinde büyük çapta ilerlemeler kaydedilmiştir. Yeni kemoterapötik ilaç kombinasyonları ve tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yenilikler kemoredüksiyon, kemoterapi, kemoradyoterapi ve diğer tedavi yaklaşımlarıdır. İntraoküler retinoblastomda kemoterapinin rolü son yıllarda yapılan yayınlarla tekrar gündeme gelmiştir. Yeni kombine kemoterapötik protokoller ile standart veya son yıllarda uygulanmaya başlanan lokal tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması ile tümörün daha küçük boyutlarda iken kontrolü sağlanabilmekte ve göz korunabilmektedir.

Kemoredüksiyon, göz içi retinoblastom olgularında sistemik kemoterapi uygulanarak tümör hacminde küçülme sağlanmaktadır; daha sonra gerekli olgularda lokal tedavi yöntemlerinden biri ile tümörün kontrolü sürdürülmeye çalışılmaktadır. 1990'lı yıllardan itibaren kemoredüksiyon retinoblastomun başlangıç tedavisinde önemli bir yer almaya başlamıştır. Bu metodlarla gözün ve görme fonksiyonlarının kurtarılabilmesi daha yüksek oranlarda olmaktadır. Başlangıçta kemoterapi sadece ekstraoküler yayılı-

Değişik kemoterapötik ajanların kullanımı ile yapılan çalışmaların sonucunda intraoküler retinoblastom tedavisinde vinkristin, etoposid ve karboplatin kombinasyonunun uygulanabileceğine dair fikir birliğine varılmıştır (Tablo 3). Özellikle bilateral intraoküler retinoblastom olgularında diğer tedavi yöntemleri ile sinerjistik olarak kemoterapi uygulanması yararlı bulunmuştur. Sonuç olarak kemoterapi ile tümör redüksiyonu sağlandıktan sonra lokal tedavi uygulamaları uygun bir yaklaşımdır. En önemli yan etki, sekonder malignitelerin oluşmasıdır. Ancak kısa süreli ve düşük doz tedaviler uygulandığından bu risk düşüktür. Retinoblastom tedavisinde kemoterapi; intraoküler retinoblastom, mikrometastatik retinoblastom ve metastatik retinoblastom durumlarında kullanılmaktadır. Mikrometastatik hastalık emisser venler, koroid ve optik sinir başı yayılımı yapmış retinoblastom için kullanılan bir terimdir. Tümör sklera dışına ve cerrahi sınırdaki optik sinire yayılmamıştır. Bu grup olguda kemoterapinin orbitada rekürrensi ve uzak metastaz riskini azalttığı saptanmıştır. Mikrometastatik hastalığın en önemli risk faktörleri, tümör boyutu, optik sinir kökünün uzunluğu, koroidal invazyon, hücre diferansiyasyon derecesidir.

Retinoblastom olgularında % 30 oranında kemoterapötik ilaçlara rezistans vardır. İlaç rezistansı P-glikoprotein, multidrug rezistans protein aracılığı ile olmaktadır.

Alopesi, bulantı-kusma, diyare, myelosupresyon ve radyoterapiyi takiben kemoterapi alan hastalarda yüksek frekansta işitme kaybı (muhtemelen cisplatine sekonder) kemoterapinin genel yan etkilerini oluşturur.

Başlangıç kemoterapiden 1-2 ay sonra genel anestezi altında hastalarda oküler onkolojik inceleme yapılmalıdır. Kemoredüksiyon sırasında veya sonrasında ek tedavi ola-

Tablo-3: İntraoküler retinoblastomda tedavi protokolü

TEDAVİ PROTOKOLÜ

Gün	Vincristine	Etoposide	Carboplatin
1	X	X	X
2		X	

Vincristine; 1.5mg/m² (36 ayın altında 0.05 mg/kg/gün, en yüksek doz <2 mg)

Etoposide; 150mg/m² (36 ayın altında 5 mg/kg/gün)

Carboplatin; 560mg/m² (36 ayın altında 18.6 mg/kg/gün)

Himelstein B, Shields C, Meadows A. Chemoreduction for retinoblastoma. Proc Am Soc Clin 1996; 15: 1434'den alınmıştır.

mı olan retinoblastom olgularında kullanılmıştır. İlk defa 1976 yılında Canpinchi ve arkadaşları enükleasyon veya radyoterapi öncesi siklofosamid ve vinkristin uygulayarak retinoblastom boyutlarında küçülme sağlamışlardır. Böylece ilk kez kemoredüksiyon yöntemini göz tümörlerinde uygulamışlardır. 1991 yılında da Les White göz içi retinoblastomda diğer lokal tedavi yöntemlerinin etkinliğini arttırmak için kemoterapi uygulanabileceğini bildirmiş ve böylece enükleasyon ve/veya eksternal radyoterapiden kaçınılabileceğini belirtmişlerdir.

rak kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve eksternal radyoterapi uygulanmaktadır. Yanıt alınmayan olgularda ise enükleasyona başvurulmaktadır.

Tedavi öncesi hastalar Reese-Ellsworth sınıflamasına göre evrelendirilmektedirler.

Ayrıca tümörün çapı, kalınlığı, vitreus tohumlanması, retina altı tohumlanma ve retina dekolmanı olup olmadığı da değerlendirilmektedir. Tedaviye cevap değerlendirilirken de tümör çapında ve kalınlığında küçülme, vitreus tohumlanmasında, retina altı tohumlanmada, retina altı sıvısının

da kaybolmaya ve tümördeki kalsifikasyondaki değişikliklere bakılmaktadır.

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

1-Tam cevap: Tam gerileme ve aktif hastalık bulgularının kaybolması,

2-Parsiyel cevap: Tümör hacminde % 50'den fazla küçülme olması,

3-Minimal cevap: Tümör hacminde % 50'den az küçülme olması,

4-Cevap alınmaması: Tümör hacminde % 25 veya daha az küçülme olması,

5-İlerleyen hastalık: Tümörde büyüme ve yayılmanın olmasıdır.

Kemoredüksiyon tedavisi alan hastalarda, tedavi sırasında veya sonrasında nüks veya yeni tümör gelişebilmektedir. Tedaviden ne kadar sonra yeni tümör gelişeceği veya nüks edeceği bilinmediği için olgulara ayda bir genel anestezi altında fundus muayenesi yapılmalıdır. Tümör hacminde küçülme olduktan sonra, yeni gelişen veya nüks eden tümörlere lokal tedavi yöntemlerinden biri uygulanarak kontrol sağlanabilmektedir. Primer kemoterapiye yanıtta makülada lokalize tümör ve tanı anında 2 aydan küçük bebeklerin olumlu özellik taşıdığı raporlanmıştır.

En ideal kemoterapi yöntemi, sadece göz içine kemoterapotik ilaçların verilerek, bu ilaçların kısa ve uzun dönem yan etkilerini en aza indirmektir. Harbour ve arkadaşları farelerde yaptıkları çalışmada intravitreal karboplatin enjeksiyonundan sonra doza bağlı olarak tümörde inhibisyon olduğunu görmüşlerdir. Bu yöntemin en önemli komplikasyonu enjeksiyon yerinde tümör invazyonudur. Farelerde yapılan çalışmada böyle bir risk saptanmamıştır. Ancak yine de enjeksiyon yerinde subkonjunktival tohumlanma olabilmektedir. Bu yöntem ile ilaç tam yerine verilirken, sistemik yan etkiler de azalmaktadır. Diğer bir tedavi yöntemi karotis veya oftalmik artere kemoterapotik ajanın verilmesidir. Bir başka tedavi yöntemi ise subkonjunktival karboplatin enjeksiyonundan sonra doz bağımlı olarak intraoküler tümörde inhibisyon olduğunu saptamışlardır.

İleri Evre (Göz Dışı) Hastalıkta Tedavi

Yeni tedavi yöntemleriyle göz içi RB hastalarının %90'ından fazlasında yaşam sağlanabilmektedir. Ancak, tümör göz dışına çıktığında prognoz kötüleşmektedir. Konvansiyonel kemoterapi yöntemleriyle metastatik RB hastalarında başlangıçta iyi yanıt alınmakla birlikte, özellikle sistemik ve/veya santral sinir sistemi (SSS) metastazı olduğunda uzun süreli yaşam sağlanamamaktadır. Metastatik RB özellikle gelişmekte olan ülkelerin sorunudur.

Yaygın RB hastalığında hastalığın tamamen yok edilebilmesi için en önemli strateji, yüksek doz kemoterapi ile birlikte otolog kök hücre nakli ile sağlanmıştır. Ancak bu tedavi yöntemleri gelişmekte olan ülkelere kısıtlı kaynaklar nedeniyle pratik olmadığı gibi bazende hiç mümkün ola-

mamaktadır. Gelişmiş ülkelerde RB olgularının %10'u ekstraoküler hastalıkta başvururken gelişmekte olan ülkelere hastaların çoğu, koroidal tutulum, vitreus hemorajisi, ekzofitik büyüme paterni, 15 mm'den kalın tümör veya ekstraoküler ve/veya metastatik hastalıkla gelmektedir. Lamina-kribrosa'da tümör invazyonu olduğunda mortalite %29, lamina kribrosa'nın arkasındaki invazyonlarda %42, optik sinir kesi ucunda tümör invazyonu olduğunda ise %78 olarak bildirilmiştir. Hastalığın orbital rekürrensi durumunda, 2 ayrı seride ortalama 15 aylık bir yaşam bildirilirken, mortalite %66 ve %94 olarak raporlanmıştır. Diğer 2 seride ise metastatik hastalık varlığında yaşam %0 olarak bildirilmiştir. Bir diğer çalışmada ise, son zamanlardaki agresif kemoterapi yöntemleri ile ileri ekstraoküler RB hastalarında yaşam oranlarının bir miktar düzeltilebildiği ancak uzak metastatik hastalığın halen ölümcül olduğu bildirilmiştir.

Optik sinir kesi ucunda tümör varlığının gösterilmesi %67 metastaz riski taşımaktadır. Sklera'ya mikroskopik invazyon %60 metastaz riski taşıırken, orbitada kitle varlığı %90 metastazla birliktedir. Bu nedenle optik sinir kesi ucunda tutulumu olan, orbitada kitleyle başvuran ve/veya metastatik hastalığı olan hastalarda kemoterapiye radyoterapi eklenmelidir. Gelişmiş ülkelerde ekstraoküler RB hastalığı nadir olduğundan bu hastaların kemoterapiye yanıtını değerlendiren az sayıda çalışma vardır.

Pratt ve ark. ve diğer gruplar ileri evre veya rekürrens gösteren RB hastalarında etoposid, sisplatin, doksorubisin ve siklofosamid içeren çeşitli kemoterapi kombinasyonlarıyla başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. Ancak yaşayanlar arasında parsiyel cevap ve rölaps oranının oldukça yüksek olduğu dikkat çekmiştir. Son zamanlarda metastatik hastalarda karboplatin ve etoposid içeren kemoterapi protokolleri ile %85 yanıt alındığını bildiren yayınlar olmakla birlikte 2 yıllık hastaliksız yaşam oranı %45.7 olarak bildirilmiştir. Arjantin'den Chantada ve ark.'nın karboplatin, etoposid, siklofosamid, vinkristin ve idarubisin içeren yoğun kemoterapi protokolleri sonucunda optik sinir kesi ucunda tümör olan olgularda %60 hastaliksız yaşam sağlanabilirken, metastatik hastalığı olan olgularda sadece %20 hastaliksız yaşam sağlanabilmiştir. Orbital veya belirgin optik sinir kesi ucu tutulumu olan hastalar hemen daima kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilirken, intrakranial hastalığı olan olgularda sıklıkla intratekal tedaviler eklenmiştir.

RB hastalarında kemoterapinin başarısız olması çoğu zaman protein p170 ekspresyonu sonucunda gelişen "multi-drug resistans" sonucunda oluşmaktadır. Tedavi edilmiş 11 hastadan elde edilmiş RB hücre dizilerinden 5 tanesinde çoklu ilaç direncinin p-glikoprotein üzerinden geliştiği gösterilmiştir. Bir diğer yayında invitro RB hücre dizilerinde çoklu ilaç direncinin p-glikoprotein ve ATP bağımlı ilaç pompası aracılığıyla olabildiği de gösterilmiştir. Bu bilgilerden yola çıkarak Chan ve ark.'ları ekstra oküler RB hastalığı olan çocuklarda siklosporin içeren yoğun kemoterapi programı ve kök hücre desteğiyle uzun süreli hastalık-

sız yaşam süreleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. Aynı grup intra oküler RB hastalarında da siklosporin ve sadece yüksek doz kemoterapi ile %82 kür oranı elde ettiklerini raporlamışlardır. Siklosporin kullanılmasına rağmen (p 170'i inhibe ederek kemoterapi sonuçlarını düzeltmektedir) başarısızlıklar da bildirilmiştir. Son zamanlarda yoğun kemoterapi protokolleri ile yapılmış çalışma sonuçları, umut verici olmakla beraber, aynı zamanda böyle nadir bir hastalık için yeni tedavi stratejileri geliştirmenin zorluklarını da göstermiştir. Bu nedenle RB tedavi protokolleri üzerinde çalışan klinisyenler çok merkezli çalışmaların gerekli olduğunu vurgulamaktadırlar. ABD'de (Shields ve ark. Pittsburgh; Murphree ve ark. Kaliforniya), Kanada'da (Gallie ve ark) ve İngiltere'de (Kingston ve ark.) RB çalışma grupları oluşturulmuştur. Ancak onların problemleri gelişmekte olan ülkelerdeki klinisyenlerin problemlerinden oldukça farklıdır. RB sıklığının yüksek olduğu gelişmekte olan ülkelerde etkin ve uygun maliyetli sistemik tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Bu ülkelerde RB geç saptandığı gibi daha teşhis edildiğinde yüksek oranda morbidite (kör-lük) ve mortaliteye sebep olan ekstraoküler yayılım eşlik etmektedir. Dünyadaki RB olgularının büyük bir çoğunluğunu oluşturan gelişmekte olan ülkelerde, problemi ortaya koymaya ve çözmeye yönelik araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu araştırmalar sonucunda, gelişmekte olan ülkelerin kendileri için en uygun tedavi yöntemleri belirlenebilecektir. Ancak bu çalışmalar devam ederken, klinik olarak iyi planlanmış, çok merkezli, gerektiğinde uluslararası olabilecek protokoller organize edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Abramson DH, Frank CM et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 132:505-508, 1998.
- Advani SH, Rao SR, Iyer RS et al. Pilot Study of Sequential Combination Chemotherapy in Advanced and Recurrent Retinoblastoma. *Med Ped Oncol* 22:125-128,1994
- Antoneli CBG et al. Extraocular RB: A 10 year experience. Abstract Book. Xth International symposium on RB. Fort Lauderdale, Florida; May 4,2001.
- Ayan İ ve ark. Retinoblastomun göz dışı tutulumunda tedavi sonuçları. *T. Oft. Göz* 1996; 26: 178-183
- Benz MS, Scott IU, Murray TG et al. Complications of Systemic Chemotherapy as Treatment of Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 118:577-578,1996.
- Bonaiti-Pellie C, Briard-Guillamot ML, Segregation analysis in hereditary retinoblastoma. *Hum Genet* 151:197-213, 1981
- Chan HSL et al. Chemosensitivity and multi drug resistance to anti neoplastic drugs in RB cell lines. *Anticancer Res* 9:469-74, 1989
- Chan HSL et al. Combined intensive multi-modality therapy successfully treats extraocular extension of RB. Abstract Book. The Xth International symposium on RB. Fort Lauderdale, Florida; May 4, 2001.
- Chan HSL et al. Improvement of the cure rate of intraocular RB without significantly increasing toxicity with higher dose carboplatin -Tenoposide in a cyclosporine multidrug resistance-reversal regimen. Abstract Book. The Xth International symposium on RB. Fort Lauderdale, Florida; May 4, 2001.
- Chan HSL et al. MDR Phenotype in RB correlates with P-glycoprotein expression. *Ophthalmology* 98:1425-31, 1991
- Chantada G et al. Results of a prospective protocol for the treatment of RB. Abstract Book. The Xth International symposium on RB. Fort Lauderdale, Florida; May 4, 2001.
- Chintagumpala MM et al. RB: Therapy & follow up of 35 patients from a single institution. *Proc ASPHO* 2: 30-1, 1993
- Donaldson SS et al. RB: Biology, presentation and current management. *Oncology* 1989;3:45-51.
- Doz F et al. The role of chemotherapy in orbital involvement of RB. The experience of a single institution with 33 patients. *Cancer* 74:722-732, 1994
- Doz F, et al. Etoposide & Carboplatin in extraocular RB: A study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique *JCO* 13:902-909, 1995
- Doz F, Khelifaoui F, Mosseri V et al. The role of Chemotherapy in Orbital Involvement of Retinoblastoma. *Cancer* 74:722-732, 1994
- Dunkel IJ et al. Successful treatment of metastatic RB. *Cancer* 89:2117-21, 2000
- Erwenne C, Franco E. Age and lateness of referral as determinants of extraocular RB. *Ophthalmic Pediatr Genet* 10:179-184, 1989
- Ferris III FL, Chew EY, Bethesda. A New Area for the Treatment of Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 114:f412-f413,1996.
- Finger PT, Czechonska G, Demirci H et al. Chemotherapy for retinoblastoma: a current topic. *Drugs* 58:983-993,1999.
- Finger PT, Harbour IW, Karcioğlu ZA. Risk factors for metastasis in Retinoblastoma. *Surv Ophthalmol* 47:1-16, 2002
- Friedman DL, Himelstein B, Shields CL et al. Chemoreduction and Local Ophthalmic Therapy for Intraocular Retinoblastoma. *J Clin Oncol* 18:12-17, 2000.
- Gaitan-Yamguas M: RB: Analysis of 325 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 4:359-65, 1978.
- Gallie BL, Budning A, DeBoer G et al. Chemotherapy With Focal Can Cure Intraocular Retinoblastoma Without Radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 114:1321-1328, 1996.

25. Gately DP, Howell SB. Cellular accumulation of the anticancer agent cisplatin: A review: *Br J Cancer* 67:1171-6, 1993.
26. Gombos DS, Kelly A, Coen PG et al. Retinoblastoma treated with primary chemotherapy alone: The significance of tumor size location and age. *Br J Ophthalmol* 86:80-83, 2002.
27. Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of Intraocular Retinoblastoma with Carboplatin and Etoposide Chemotherapy. *Ophthalmology* 103:1989-1997, 1996.
28. Günalp İ ve ark. retinoblastom-I: Tanı ve klinik özellikleri *MN Oftalmoloji* 2: 350-356, 1995.
29. Günalp İ, Arslan Y, Gündüz K. Retinoblastom-II: Tedavi Özellikleri ve Prognoz. *Oftalmoloji* 2:357-364, 1995.
30. Hamel PA et al. Speculations on the role of RBI in tissue specific differentiation, tumor progression. *FASEB J* 7:846-54, 1993.
31. Harbour JW. Overview of RB gene mutations in patients with retinoblastoma. Implications for clinical genetic screening. *Ophthalmology* 105:1442-1447, 1998.
32. Haye C et al. Treatment of bilateral RB stage V at the Curie Foundation. *Ophthalmic Paediatr Genet* 8:73-6, 1987
33. Himelstein B, Shields C, Meadows A. Chemoreduction for retinoblastoma. *Proc Am Soc Clin* 15: 1434, 1996.
34. Hungerford J, Kingston JE, Plowman PN. Orbital recurrence of RB. *Ophthalmic Paediatr Genet* 8:63-68, 1987.
35. Hurwitz RL, Shields CL, Shields JA, Cheves-Barrios P, Hurwitz MY, Chintagumpala MM. Retinoblastoma, in *Principle and Practice of Pediatric Oncology*. Edited by Pizzo PA and Poplack DG. Fourth ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 825-846, 2002.
36. Jussawalla JB, Yeole BB. Bombay: The Bombay cancer Registry, 1970-79. In: Parkin DM, et al editors. *International incidence of childhood Cancer: WHO. Lyon International agency for research on cancer*, pp 159- 162, 1987.
37. Kiratlı H, Bilgiç S, Özerdem U. Management of Massive Orbital Involvement of Intraocular Retinoblastoma. *Ophthalmology* 105: 322-326, 1998.
38. Kingston JE et al. Chemotherapy in metastatic RB. *Ophthalmic Paediatr Genet* 8:69-72, 1987.
39. Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 90:10914-21, 1993.
40. Koppelman JE et al. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in RB treated by enucleation. *Ophthalmology* 94:371, 1987.
41. Lanzkowsky P. Retinoblastoma. *Manual Ped Hematol and Oncol*. 3rd ed. by P. Lanzkowsky 599-616, 1999.
42. Magrath I, Abramson OH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in RB. *Ophthalmology* 96:217-22, 1989.
43. Magrath I et al. Pediatric oncology in countries with limited resources. In Pizzo P, Poplack D (eds.). *Principles & Practice of Pediatric Oncology* (Ed3). Philadelphia PA. Lippincott pp 1395-1420, 1997
44. Messmer EP et al. Risk factors for metastasis in patients: with RB. *Ophthalmology* 98:136, 1991.
45. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan III WF et al. Chemotherapy Plus Local Treatment in the Management of Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 114: 1348-1356, 1996.
46. Murray TG, O'Brien JM, Steeves RA et al. Radiation Therapy and Ferromagnetic Hyperthermia in the Treatment of Murine Transgenic Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 114: 1376-1381, 1996.
47. Murray TG, Roth DB, O'Brien JM et al. Local Carboplatin and Radiation Therapy in the Treatment of Murine Transgenic Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 114: 1385-1389, 1996.
48. Namoumi F et al. High dose chemotherapy with carboplatin, etoposide and cyclophosphamide followed by hematopoietic stem cell rescue in patients with high risk RB: A SFOP & SFGM study. *Eur J Cancer* 33: 2368-75, 1997.
49. Peterson RA et al. Prolonged survival of a child with metastatic RB. *J Ped Ophthalmol Strabismus*. 24:247- 48, 1987.
50. Pizzo and Poplack. Retinoblastoma. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 555-568, 1989.
51. Pratt CB et al. The use of chemotherapy for extraocular RB. *Med Ped Oncol* 13:330, 1985.
52. Pratt CB et al. Treatment of extrachoroidal and metastatic RB: Abstract book- Xth International symposium on RB. Fort Lauderdale, Florida; May 4, 2001.
53. Pratt CB, Fontanesi J, Chenaille P et al. Chemotherapy for Extraocular Retinoblastoma. *Ped Hematol and Oncol* 11:301-309, 1994.
54. Pratt CB. Use of chemotherapy for RB. *Med Ped Oncol* 31:531-33, 1998.
55. Roarty JD, Mclean IW, Lorenz E et al. Incidence of Second Neoplasms in Patients with Bilateral Retinoblastoma. *Ophthalmology* 95:1583-1587, 1988.
56. Rootman J et al. Orbital extension of RB: A clinicopathological study. *Can J Ophthalmol* 13:72, 1978.
57. Saarinem UM et al. Recurrent disseminated RB treated with high dose chemotherapy, TBI and autologous bone marrow rescue. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13:315-19, 1991.
58. Sahu S et al, RB: Problems and Perspectives from India. *Ped Hematol Oncol* 1998;15:501-8.

59. Saleh RR et al. Metastatic RB treated with immunomagnetic purged Autologous BMT. *Cancer* 62:2301-2303, 1988.
60. Schultz KR et al. An increased relative frequency of RB at a rural regional referral hospital in Miraj, Maharashtra, India. *Cancer* 72:282-6, 1993.
61. Schvartzman E, Chantada G, Fandino A et al. Results of a Stage- Based Protocol for the Treatment of Retinoblastoma. *J Clin Oncol* 14:1532-1536,1996.
62. Sharma U et al. RB: Current concepts and treatment. *Indian J Cancer* 23:226-37, 1986.
63. Shields CL, Meadows AT, Shields JA. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 105:1579-1581,1998.
64. Shields CL, Potter P, Himelstein B et al. Chemoreduction in the Initial Management of Intraocular Retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 114:1330-1337,1996.
65. Shields CL, Shields JA et al. New treatment modalities for retinoblastoma. *Current Opinion in Ophthalmology* 720-26,1996.
66. Sinniah D et al. Advanced RB in Malaysian children. *Acta Ophthalmol* 58:81 9-24, 1980.
67. Smith EV, Gragoudes ES, Kolodny NH, et al. Magnetic resonance imaging: an emerging technique for the diagnosis of ocular disorders. *Int. Ophthalmol* 14:119-124, 1990.
68. Weinberg RA. The RB protein and cell cycle control. *Cell* 81:323-330, 1993.
69. White L. CT in RB: Current status and future directions. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13:189-201, 1991.
70. Wilson TW, Chan HS, Moselhy GM et al. Penetration of Chemotherapy Into Vitreous Is Increased by Cryotherapy and Cyclosporine in Rabbits. *Arch Ophthalmol* 114:1390-1395, 1996.
71. Zelter M et al. A prospective study in the treatment of RB in 72 patients. *Cancer* 68:1685-90, 1991.
72. Ozkan A, Pazarli H, Celkan T, Karaman S et al. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981-2004. *Pediatr Int. Aug;* 48(4):369-73, 2006.
73. Gunduz K, Gunalp I, Yalcindag N, Unal E, Tacyildiz N et al. Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology. Oct;*111(10):1917-24, 2004.
74. Gunduz K, Muftuoglu O, Gunalp I, Unal E, Tacyildiz N, Metastatic retinoblastoma clinical features, treatment, and prognosis. *Ophthalmology. Sep;*113(9):1558-66. Epub 2006 Jul 7, 2006.