

Retinoblastom

Samuray TUNCER

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Retinoblastom adından da anlaşılacağı üzere embriyonal retinanın habis tümörüdür.¹ Çocukluk çağının en sık görülen habis göz içi tümörüdür. Çocukluk çağında görülen habis tümörlerin yaklaşık olarak %4'ünü teşkil eder.²⁻³ Retinoblastom tedavi edilmediğinde göz dışına yayılır. Merkezi sinir sistemi ve vücudun diğer organlarına metastaz yaparak ölüme yol açar. 19. yüzyılın başlarında ölüm oranı %100 iken, günümüzde erken tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile tedavi edilebilen hastalıklar grubuna girmiştir.⁴ Tümörün bir ya da iki gözde bulunması, yerleşim yeri, boyutu, farklılaşma derecesi, optik sinire, koroide, orbitaya tümör yayılımı, bölgesel ya da uzak metastazların varlığı görme ve yaşam prognozunu etkileyen faktörlerdir.⁵⁻⁹

Retinoblastomun tedavisi tümörün evresine göre düzenlenmektedir. İlk evreleme sistemi Reese-Ellsworth tarafından yapılmıştır. Reese-Ellsworth evrelemesi (1960) göz içine sınırlı retinoblastomda radyoterapi ile tümörlerin kontrolü, gözün ve görmenin korunması yönünden prognozu belirlemektedir.¹⁰⁻¹¹ Daha sonraki yıllarda sırasıyla Howarth (1980),¹² Grabowski-Abramson (1983)¹³ ve Murphree (2001)¹⁴ tarafından farklı evreleme sistemleri ortaya konmuştur. Retinoblastomun tedavisine yönelik ve günümüzde en sık kullanılan son evreleme 2003 yılında düzenlenen Enternasyonal Retinoblastom Sınıflamasıdır.¹⁵

Retinoblastomda uygulanan tedavi yöntemleri; sistemik kemoterapi, bölgesel kemoterapi, fotokoagülasyon, termoterapi, kriyoterapi, brakiterapi, dışsal ışınlama, enükleasyon, ekzanterasyon ve kemik iliği transplantasyonudur.¹⁶⁻²⁴

Retinoblastomlu hastalarda erken tanı ve uygun tedavi yöntemlerinin seçilmesi göz küresi ve görmenin korunması ile yaşam prognozunun artışında önem taşır.²²⁻²⁴

Sıklık

Retinoblastom yaklaşık olarak 20.000 canlı doğumda bir görülmektedir.^{4,25-27} Tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesi, hastaların yaşam sürelerinin artması, çocuklarının olması, çevre faktörlerinin sporadik vakalara katkısı sıklık oranı üzerinde etkin görülmektedir. Farklı toplumlardaki sıklığı oldukça sabittir. Çevre koşulları ve enfeksiyonlarla bağlantısı kesin değildir.^{4,25-27}

Retinoblastom erken çocukluk çağının tümörüdür. En sık 1-3 yaş arasında görülür. Çocukların %80'i 3 yaşın,

%95'i 5 yaşın altındadır. Altı yaşından sonra görülmesi nadirdir.

İrk, cinsiyet, sağ ve sol göz tutulumu sıklık açısından farklılık göstermez.^{1,4} Gelişmekte olan ülkelerde daha çok görülmesi, retinoblastomun tümör dokusunda insan papilloma virus (HPV) sekanslarının saptanması, sporadik retinoblastomda enfeksiyöz etiolojinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.²⁸ Ayrıca gebelik sırasında annenin sebze ve meyve yönünden yetersiz beslenmesi, X ışınları, bahçe ve böcek ilaçları ile teması, babanın metallere ilişkili mesleğinin de sporadik retinoblastomun gelişiminde risk faktörü olabileceği bildirilmektedir.

Genetik

Retinoblastom kalıtsal geçişi gösterilmiş tek habis tümördür. Retinoblastom hücresel düzeyde otosomal resesif bir geçiş, klinikte otosomal dominant bir penetrans gösterir. Retinoblastom genetik özelliklerine göre; ailesel, sporadik kalıtsal ve kalıtsal olmayan olmak üzere üç şekilde ortaya çıkmaktadır. Ailesel ve sporadik kalıtsal retinoblastomlarda birinci mutasyon gerinal, ikinci mutasyon somatik; kalıtsal olmayan retinoblastomlarda her iki mutasyon somatiktir.

Retinoblastom geni (RB1) 1986 yılında tanımlanmış ve klonlanmıştır.²⁹ Anne ve babadan kalıtsal geçen iki allelden yapıldır. DNA'sı 13'üncü kromozomun 14q bandında lokalizedir. Gen aktif olduğunda tümör gelişmez.³⁰ Tümör gelişimi için, retinoblast hücresindeki genin her iki kopyasında, birbirini tamamlayan delesyon ya da mutasyon (kayıp veya inaktivasyon) olmalıdır. Kopyalardan biri normal olduğunda, kayıp ya da inaktif geni baskılar ve tümör gelişmez (Knudson'un iki vuruş hipotezi).³¹⁻³² Bu hipotez 1971'de Knudson tarafından ileri sürülmüştür. Hipoteze göre; tümör somatik (sporadik) ya da gerinal (kalıtsal) olarak gelişir.

Somatik (sporadik) retinoblastomda, her iki mutasyon tek bir retina hücresinde gelişir ve tek odak şeklinde tek gözde retinoblastom ortaya çıkar.

Gerinal (kalıtsal) retinoblastomda, retina hücreleri dahil tüm vücut hücrelerinde retinoblastom geninin bir kopyasında kalıtsal bir mutasyon (birinci vuruş) bulunmaktadır. İkinci mutasyon, ilk mutasyonu taşıyan retina hücrelerinde somatik (ikinci vuruş) olarak meydana gelmektedir.

Kalitsal retinoblastom olguların üçte birinde görülür.³³⁻³⁵ Çocukların tanı yaşı ortalama 12 aydır. Tümörler %85 iki gözde, %15 tek gözde ortaya çıkar. Kalitsal retinoblastom klinikte %90 penetrans ile otosomal dominant geçiş gösterir. Kalitsal retinoblastomda başka birincil habis tümörlerin gelişme riski yüksektir. Osteosarkom, yumuşak doku sarkomları, beyin tümörleri ve melanom bu tümörler arasında yer alır. İkinci tümörlerin geliştirme riski yaklaşık yılda %1 olmak üzere 10 yılda %10, 20 yılda %20 ve 30 yılda %30 olarak verilmektedir.

Kalitsal retinoblastom ile birincil kafa içi habis tümör gelişimi arasında da bir ilişki bulunmaktadır.³⁶ Bilateral retinoblastomlu hastaların yaklaşık %5'inde gelişen kafa içi tümörleri sıklıkla pineal bölgede (pinealoblastom), daha nadiren suprasellar ve parasellar bölgelerde gelişirler (trilateral retinoblastom).³⁷⁻⁴¹

Kalitsal olmayan (sporadik) retinoblastomlar olguların üçte ikisinde görülür.⁴² Her iki mutasyon somatiktir ve retina dokusuna sınırlıdır. Tüm vücut hücreleri etkilenmediğinden başka habis tümör gelişme riski yoktur ve hastalığı çocuklarına iletmezler. Tanı yaşı ortalama 24 aydır. Tümör bir gözde ve tek odak olarak gelişir. Ancak tek taraflı sporadik retinoblastomların %15'inde germinal mutasyon bulunabilir.

Tanı

Retinoblastomda erken tanı gözün ve görmenin korunması açısından çok önemlidir. Retinoblastom başlangıçta hiçbir belirti vermez. Nadiren rutin göz muayenesi sırasında tanı konabilir. Semptom ve bulgular, aile öyküsü, tanı sırasında çocuğun yaşı, birlikte olan diğer göz hastalıkları, tümörün evresi ve ülkenin gelişimi ile ilişkilidir.⁴³⁻⁴⁵

Ailesinde retinoblastom öyküsü olan çocukların ilk göz dibi muayeneleri doğumdan sonraki 48 saat içinde, daha sonra da 3 ve 6 haftalık aralarla yapılmalıdır.

Retinoblastomda tanı yaşı ortalama 18 ay, iki taraflı olanlarda 12, tek taraflılarda 24 aydır.⁴⁶ 3 yaşın altındaki çocukların %75'inde lökokori (beyaz pupilla refleksi) ve şaşılık bulgusu retinoblastom için tipiktir.⁴⁷ 5 yaşın altındaki çocuklarda göz dibinde pembe beyaz tümör odaklarının görülmesi daima retinoblastomu düşündürmelidir. 5 yaşın üstünde retinoblastom görülme oranı %2'den azdır.

Tümörün göz içine sınırlı olduğu evrede klinik bulgular, tümörün çapı ve göz dibindeki yerleşim yeri ile farklılık gösterir. Bu dönemde en sık saptanan bulgu lökokori, ikinci sıklıkta ise şaşılıktır. Görme azlığı özellikle iki taraflı tümörlerde ilk dikkat çeken bulgu olabilir. Lökokori ve şaşılık dışındaki göz bulguları, çoğu kez tümörün ileri evrelerinde olduğunu gösterir.⁴⁷

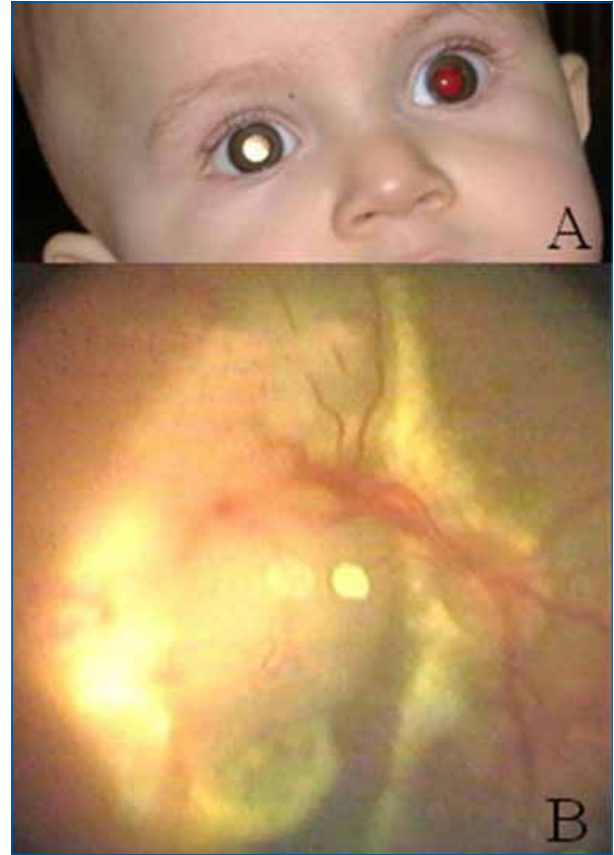
Gelişmiş ülkelerde, retinoblastomun tanısı, genellikle tümörün göz içine sınırlı olduğu, lokal invazyon ya da uzak metastaz geliştirmediği erken dönemde konur. Risk altındaki çocukların göz taramalarında tümörü hiç belirti vermeden saptamak mümkün olabilir. Ancak çocukların sadece %10'unda aile öyküsü bulunduğundan, diğer

çocuklarda en iyi olasılıkla tümörün bir gözde lökokori oluşturacak boyuta gelinceye dek fark edilemeyeceği açıktır.

Gelişmekte olan ülkelerde ise çoğu çocukta retinoblastom tanısı, hastalığın ilerlemiş evrelerinde, egzoftalmi ve bölgesel lenfadenopati, merkez sinir sistemi tutulumu gibi bulgular ortaya çıkınca konmaktadır.

Klinik Belirti ve Bulgular

Retinoblastomda en sık görülen iki bulgu lökokori (beyaz pupilla) ve şaşılıktır.⁴⁸⁻⁵² **Lökokori** (Resim 1A) pupilladan göze ışık gönderildiğinde normalde kırmızı olması gereken pupilla reflesinin beyaz renkte parlamasıdır. Beyaz pupilla refleksi retinoblastomun en yaygın bulgusudur. Lökokori, tümör veya tümöre bağlı gelişen retina dekolmanının pupilla alanından görünür hale gelmesidir. Arka kutuptaki tümörlerde her bakış pozisyonunda görülebilen bu refle diğer kadranlardaki tümörlerde tümörün bulunduğu yöne doğru bakış pozisyonlarında ortaya çıkar. Bebeklerde çocuk doktorları ve göz doktorları tarafından yapılması gereken kırmızı pupilla testi geniş bir pupilladan ve tüm bakış yönleri taranarak uygulanmalı, özellikle 6 aylıktan küçük çocuklarda mutlaka yapılmalıdır. Lökokori için makulada 3-4 pupilla çapı, periferik retinada daha büyük bir tümör bulunması gerekir (Resim 1B). Flaş ile çekilen fotoğraflarda, pupilla alanında görülen kırmızı reflesinin, bu çocukların tümörlü



Resim 1: A. Sağ gözde lökokori; B. Aynı hastada lökokorinin nedeni olan arka kutup yerleşimli retinoblastom.

gözlerinde görülmemesi, aileler için önemli bir uyarıcı olmalıdır.

Şaşılık retinoblastomun ikinci sıklıkla görülen klinik belirtisidir. En çok içe kayma görülür. 6 aylıktan küçük çocuklardaki şaşılıklarda öncelikle retinoblastom düşünülmeli ve ayrıntılı bir göz dibi muayenesi yapılmalıdır.

Tanı Yöntemleri

Çocuğun gözündeki bulgular çoğunlukla ana-baba veya bir yakını tarafından fark edilir. Retinoblastom tanısı, bu konuda deneyimli bir göz hekimi tarafından yapılan klinik muayene ve görüntüleme tetkikleri ile konabilir. Sistemik tutulum başka sistemik hastalıklar ve ayırdıcı tanıları açısından bir pediyatrik onkoloğun konsültasyonu da gereklidir.

Retinoblastom şüphesi olan çocuklarda öykü büyük önem taşır. Prematürelite, gebelikte annenin geçirdiği hastalıklar, doğum travması, yenidoğan sepsisi, ailede retinoblastom ya da başka tümörler ya da bu nedenle kaybedilen kişilerin varlığı, evcil hayvanlarla bebeğin teması sorgulanmalıdır.^{1,4}

Klinik muayene çıplak gözle, biyomikroskop ve oftalmoskop ile yapılır. Görme düzeyi ve göz içi basıncı değerlendirilir. Çıplak göz ile muayenede lökokori, şaşılık, konjonktiva hiperemisi, kornea ödemi, iriste renk değişikliği (heterokromi), pupillalarda büyüklük farkı (anizokori), buftalmi, mikroftalmi, kapak ödemi ve egzoftalmi dikkat çekici bulgulardır. Buftalmi ve kornea ödemi iris ve açadaki yeni damar oluşumlarına bağlı yüksek göz içi basıncı sonucu gelişebilir.

Biyomikroskopi ile ön segment değerlendirilir. Muayene sırasında pupilla geniş olmalıdır. Lens gerisinde ön vitreusta tümör parçacıkları, tümör kitlesi, retina dekolmanı, retina altı sıvıda tümör parçacıkları, tümör kitlesi içinde ve dekole retina üzerinde beyaz tebeşir rengi kalsifiye odaklar tanıyı kolaylaştıran bulgulardır.

Oftalmoskopi ile arka segment değerlendirilir. 6 aylığa kadar olan bebeklerde geniş pupilladan topikal anestezi ile uygulanabilir. 6 aylıktan büyük çocuklarda tümörler arka kutuptan ziyade periferide yerleşim göstereceklerinden muayeneleri genel anestezi altında yapılmalıdır. Oftalmoskopi, binoküler indirekt oftalmoskop ile 360 derece skleral çökertme uygulanarak yapılır. Tümör tek ya da iki gözde, tek ya da çok odak olarak bulunabilir. Tümörlerin sayısı, retinadaki yerleşim yeri, çapı, kalınlığı, retina dekolmanı, subretinal sıvı ve tümör tohumlarının (seeding) varlığı, tümörlerin papilla ve makula ile olan ilişkileri saptanarak şema çizilir ve/veya görüntü kaydı alınır.⁵³

Göz dibinde tümör odağı ya da odakları pembe – beyazimsı bir kitle şeklinde görülür. Küçük tümörler düz ya da hafif kabarık saydam beyaz odaklardır. Daha büyük tümörlerin, üzerlerinde yeni damar oluşumları ve geniş kıvrımlı besleyici damarları vardır. Çok büyük tümörler ise göz küresinin büyük bölümünü kapsarlar. Büyük tümörlere ve özellikle egzofitik retinoblastoma retina

dekolmanı eşlik eder. Egzofitik retinoblastomda çoğu zaman tümör kitlesi retina dekolmanı altında kalır ve görülemez.

Retinoblastomun başlıca iki özelliği; tipik tebeşir beyazı kalsifikasyonlar ve tümör tohumlarıdır. Kalsifikasyonlar tümör içerisinde retina dekolmanı varsa dekole retina üzerinde ve altında bulunurlar. Tümör tohumları, tümörün üzerinde lokalize veya çevresinde, sağlıklı ya da dekole retina yüzeyinde, vitreus içinde ve dekole retina altındaki sıvıda yaygın olabilirler. Bazı tümör tohumları kalsifiye olarak parlak kolesterin kristalleri gibi görülürler.

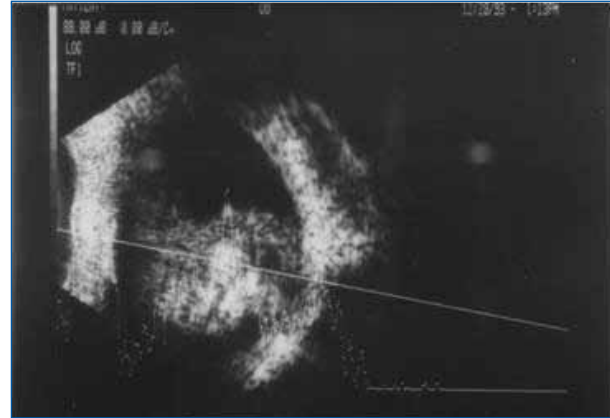
Göz içi basıncı ölçümü narkozlu muayene sırasında yapılır ve ikincil glokumun saptanması yönünden önemlidir.

Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (USG) tümörün boyutlarını, yapısını, kalsifikasyonları, damarlardaki pulsasyonları gösterir. 2 mm'den büyük tümörlerde %80-100 oranında tanı değeri vardır. Retinoblastom USG'de solid ve kistik iç yansımalarla heterojen bir yapı gösterir. %90 tümörde kalsifikasyon ve bu bölgelere uyan alanlarda kalsifikasyona bağlı yüksek iç yansıma ile orbitada gölgelenmeler görülür (Resim 2). Çok yaygın koroid, optik sinir ve orbita invazyonları da USG ile saptanabilir.⁵⁴

Bilgisayarlı tomografi (BT) kalsifikasyon saptanmasında USG'den daha duyarlıdır.⁵⁴ Yüksek rezolüsyonlu BT ile bütün retinoblastomlarda kalsifikasyon gösterilebilir (Resim 3). Radyolojik kesitlerde tümör bir kitle olarak görülür ve kontrast tutar. Diffüz infiltran retinoblastomda kitle görüntüsü ve kalsifikasyon yoktur. 5 mm'den az kalınlıklı tümörlerde kalsifikasyon bulunmayabilir. Göz küresi dışına çıkmış retinoblastom kitlelerinde de kalsifikasyon görülmez. 5 yaşın altındaki çocuklarda Coats, astrositik hamartom, optik sinir druzeni gibi hastalıklarda nadiren görülen kalsifikasyon tanıda yanılgıya yol açabilir.^{55,56}

Orbitaya yayılım, pineal ve parasellar bölge tümörleri, nüks ve metastazlarda BT ile saptanabilir ve izlenebilirler. Fakat özellikle risk taşıyan çocuklarda radyasyona bağlı



Resim 2: B-mod USG'de göz içinde, alt yarıda yer kaplayan kitle ve bu kitlenin içerisindeki kalsifikasyonlar; A-mod USG'de kalsifikasyonlara ait yüksek iç yansıma ile orbitada gölgelenmeler.

ikincil habis tümörlerin gelişimini engellemek açısından zorunlu olmadıkça BT ile tetkikten kaçınmak gerekir.

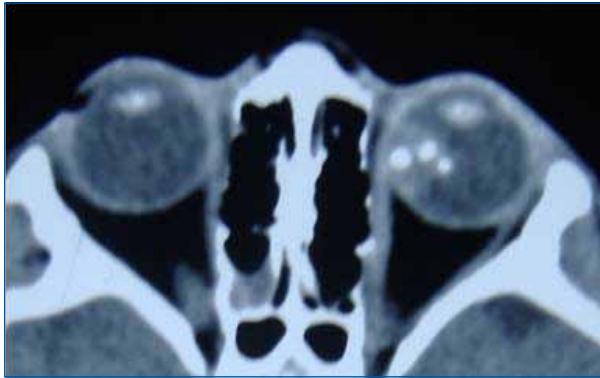
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yumuşak dokuyu BT'den daha iyi gösterir. 2 mm'den büyük tümörlerin, tümör, dekolman, Coats hastalığı ve diğer benzer lezyonların ayırt edilmesinde, optik sinir, orbita invazyonu, pinealoblastom ve parasellar tümörleri saptamada ve orbita nükslerini takipte önemlidir.⁵⁷⁻⁵⁹ MRG kesitlerinde tümör yapısı vitreusa göre T1'de hiperintens, T2'de hipointens görülür. Tümör dokusunda T1'de kontrast tutulumu vardır. Kalsifikasyonlar tümör kitlesi içinde hipointens odaklar şeklinde görülür. Retina dekolmanı T1 ve T2'de hiperintens görülür ve kontrast tutmaz.

Fundus floresein anjiyografi (FFA) tümörün damarlanma derecesine göre kemoterapi ya da radyoterapiye vereceği cevabı belirlemede yardımcı olur. Büyük tümörlerde, arteriyel fazda, geniş kıvrımlı besleyici damarlar bulunur. Erken venöz fazda tümör içinde ince damarlardan oluşan bir ağ yapısı görülür. Geç venöz fazda tümör içindeki hiperflöresans artar. Geç fazda, tümörde belirgin hiperflöresans ile birlikte tümör önündeki vitreusa boya sızıntısı saptanır.⁴

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) büyük yaştaki çocuklarda, özellikle diffüz infiltran retinoblastomda, tanı güç olabilir. Klinik muayene, USG, BT ve MRG gibi tetkiklerle tanı konulamayan seçilmiş hastalarda uygulanabilir.^{60,61} Retinoblastom şüphesi olan durumlarda bu yöntemden kaçınmak gerekir, zira tümörün göz dışına yayılım riskini artırır. Kornea, iğne girişi için en iyi bölgedir, tümör hücrelerinin orbita içine saçılımı engellenir.

Sistemik Muayene

Bir çocuk doktoru, en iyisi bir çocuk onkoloğu tarafından yapılmalıdır. Göz dışına yayılım açısından klinik veya histopatolojik risk faktörleri bulunmayan çocuklarda genellikle sistemik tutulum bulunmaz. Sistemik muayene retinoblastom tanısının konmasında güçlük olan çocuklarda, tüberküloz, rubella sendromu, başka sistemik ve metastatik hastalıklar ve retinoblastomla birlikte sık görülen 13q delesyon sendromu yönünden önem taşır. Sistemik değerlendirmede, çocuğun fizik muayenesi yanında kan sayımı, kan biyokimyası, kemik iliği, BOS, kemik sintigrafisi, işitme testleri ve böbrek fonksiyonları



Resim 3: BT'de göz içerisindeki kitle ve bu kitlenin içinde kemik yoğunluğunda kalsifikasyonlar.

ile beyin ve orbita BT veya MRG gibi tetkiklerin bir bölümünü ya da tümünü yapmak gerekebilir.

CEA düzeyi yüksek olan bazı ailelerde retinoblastomun daha sık görüldüğü bildirilmektedir.⁶² Kemik iliği, BOS, kemik sintigrafisi, serum ferritin ve nöron spesifik enolaz düzeyleri metastazların araştırılması açısından önemlidir. Serum ferritin ve nöron spesifik enolaz düzeyleri metastaz varlığında yükselmektedir.⁶³⁻⁶⁴

Özellikle kemoterapi alacak çocuklarda işitme ve beyin fonksiyonlarının önceden bilinmesi gerekir.

Metastaz yönünden incelenen retinoblastomlu çocukların %0.6'sının kemik iliğinde, %2.6'sının BOS'unda tümör hücresi saptanmıştır.² Bir veya iki gözünde büyük tümör bulunan çocuklar üzerinde yapılan araştırmalarda kemik sintigrafisi ile %2 oranında metastaz saptanmıştır. Optik sinir, koroid veya ön kamara invazyonu ile ilgili klinik ve histopatolojik hiçbir bulgu yoksa kemik iliği ve BOS tetkiki yapılmaz. Büyük tümörlerde koroid invazyonu varsa özellikle kemik iliği, optik sinir invazyonu varsa BOS tetkiki yapılmalıdır.⁶⁵ Retinoblastomlu çocukların kemik iliğinde bulunan megakaryosit öncülleri ve anormal monositler gibi atipik hücrelerin retinoblastom hücreleri ile karıştırılmaması gerekir. Germinal mutasyon olan retinoblastomlu çocuklarda bazen 13q delesyon sendromu ortaya çıkabilir. Bu bulgular 13. kromozomun 14q bandında genetik bir defekt olduğunu gösterir. Çocuklarda iki taraflı, çok odaklı retinoblastom ile birlikte yüzün yarısında, merkez sinir sisteminde, kemiklerde, anüs ve genital sistemde doğumsal anomaliler bulunur. Burun kökü geniştir, hipertelorizm, epikantus, ptozis, mikroftalmi ve işitme kaybı vardır. Merkez sinir sistemi anomalilerine bağlı zeka ve gelişme geriliği görülebilir.³⁵

Klinik Özellikleri ve Gelişim Tipleri

Retinoblastom nöral retina içinde küçük beyaz saydam bir odak şeklinde başlar. Egzofitik, endofitik, diffüz infiltran ve spontan regresyon (retinositom) olmak üzere farklı klinik tiplerde gelişim gösterir.

Endofitik retinoblastom opak beyaz renkte tümör, kubbe şeklinde bir gelişim gösterir. Retina damarlarını örten tümör kitlelerinin geniş besleyici damarları vardır. Tümörün vitreusa ve aynı zamanda retina altına doğru gelişimi sonucu oluşan retina dekolmanı, tümör çevresine, vitreus içine ve retina altına saçılan tümör tohumları görülür. Diğer tiplere göre daha siktir.

Egzofitik retinoblastom retina dış katlarından koroide doğru gelişir. Tümörü örten yaygın retina dekolmanı, retina altı sıvıya ve vitreus içine saçılan tümör tohumları vardır. Endofitik retinoblastoma göre koroid invazyonu ve glokom daha siktir.

Diffüz infiltran retinoblastom diğer klinik tiplere göre daha nadir görülür (%2).^{66,67} Genellikle somatik retinoblastomda, bir gözde ve 5 yaşın üstündeki çocuklarda görülür. Tanısı zordur, yanılıya yol açar. Üveit veya endoftalmi ile karışır. Sınırları belirgin bir retina kitlesi görülmez. Göz kırmızı, ön kamarada hücre kümeleri,

iris yüzeyinde nodüller, kornea arka yüzünde presipiteye benzer birikintiler, yalancı hipopyon ve hifema olabilir.^{49,68} Vitreus içinde üveitlerde görülenlerden daha büyük hücre kümeleri ve tümör parçacıkları vardır. Sınırları belirsiz infiltrasyonlar ile retina gri görünümde ve kalınlaşmıştır. Periferik retinada, retina yapısını örten eksüdaya benzer tümör yayılımı vardır. USG, BT ve MRG'de kitle bulgusu ve kalsifikasyon yoktur.⁵⁵

Spontan regresyon olguların %1-2'sinde gelişmektedir.⁶⁹ Tümör gelişiminin semptom vermeden spontan regresyonu sonucu oluşan selim lezyonlara *retinositoma* adı verilmektedir.⁷⁰ Lezyonlar, retinoblastomlu çocukların asemptomatik anne-babalarının, birinci dereceden yakınlarının ya da ileri yaşta asemptomatik retinoblastomlu kişilerin rutin muayeneleri sırasında saptanabilir. Bu tümörlerin her an habasete dönüşüm yeteneği vardır. Yıllarca sessiz kaldıktan sonra bir kısmından retinoblastom gelişebileceğinden yakın izlem altında tutulmaları gerekir.^{71,72}

Retinoblastomun Yayılım Yolları

Retinoblastom yaklaşık 6-8 ay gibi bir sürede göz küresinin içini doldurabilmektedir. Geç tanı konan ya da tedavide gecikilmiş retinoblastomlarda tümörün çevre dokulara yayıldığı hatta uzak metastazlar yaptığı saptanır. Tümörün göz küresi dışına başlıca çıkış yolları, optik sinir, koroid-sklera ve limbusdur.

En sık çıkış yolu optik sinirdir. Optik sinir boyunca doğrudan kiazmaya, diğer optik sinire ve beyine, subaraknoid aralığa, BOS yoluyla medulla spinalise yayılır. Retina santral arter ve venin optik sinir içindeki parçası boyunca orbitaya çıkar. İkinci sıklıkta görülen yayılım şekli koroidin yoğun tutulumu sonrası skleradan orbitaya çıkışıdır. Bu yolla yayılımda orbitada tümör kitlesi görülecek ve kemik tutulumu gelişecektir.⁷³

Göz içi dokularda ve orbitada lenfatik yoktur. Yoğun koroid tutulumu, sklera ve orbita tutulumu olduğunda metastazlar önce kan, sonra lenf yolu ile olur.

Tümörün göz küresini doldurarak limbusdan konjonktiva altına çıkışı daha seyrek ve daha geç evrede görülür. Tümör bu yolla konjonktiva lenfatiklerine ulaştığından öncelikle bölgesel lenf metastazları gelişir.

Hangi yolla olursa olsun tümörün göz küresi dışına yayılımı, kan ve lenf yolu ile metastaz riskini süratle arttıracığından tanı ve tedavinin tümör göz içine sınırlı iken yapılması yaşam prognozu açısından çok önemlidir.

Patogenez ve Histopatoloji

Retinoblastom, fotoreseptör ve Müller hücrelerine farklılaşacak olan retinoblastlardan kaynaklanmaktadır.

Retinoblastomun enükleer gözlerde çıplak gözle görünümü tipiktir. Göz küresi açıldığında, tümör beyaz-gri renkte, hızlı büyüme ve apoptozise bağlı nekroz nedeni ile kıvamlı ve akışkan bölümler içeren yumuşak, kolayca parçalanıp dağılabilen bir yapıda görülür (Resim 4). Tümör içerisindeki tebeşir gibi beyaz yapılar radyolojik

olarak saptanabilen kalsifikasyon alanlarıdır. Tümörün klinik gelişim tipleri ile ilişkili olarak tümör, endofitik tipte vitreus boşluğu içerisinde, egzofitik tipte dekolle retinanın altında yer alır.

Histopatolojik kesitlerde, retinanın bir bölümünü ya da tamamını etkilemiş, tek ya da birden fazla tümör odağı bulunabilir. Tümör hücreleri küçük ve yuvarlak, nukleusları büyük ve hiperkromatiktir. Tümör hücrelerinde mitoz ve apoptoz vardır. Hücrelerin farklılaşma dereceleri her tümör için farklı olabilir. Bazı tümörlerde hücreler iyi farklılaşmış, az farklılaşmış iken bazı tümörlerde hücreler farklılaşmamış olarak görülür. Farklılaşmamış tümörlerin habaset derecesi yüksektir, bol mitoz içerirler. İyi farklılaşmış tümörlerde hücreler tipik dizilimler göstererek rozet ve flöret yapıları oluşturur. Az farklılaşmış tümörlerde ise yer yer rozet yapıları bulunur.⁷⁴

Flexner-Wintersteiner rozetleri retinoblastoma has yapılarıdır.⁷⁵ Merkezinde bir boşluk (lumen) bulunan dairesel dizilmiş bir sıra hücreden yapıldır. Lumen, dış limitans olduğu kabul edilen bir zar ile çevrelenerek etrafındaki hücrelerden ayrılmıştır. İçerisinde mukopolisakkarid bulunur ve rozeti oluşturan hücrelerin nukleusları lümeninden uzakta yer alır.

Homer-Wright rozetleri retinoblastomun değil, nöroektodermal tümörlerin belirleyicisidir.⁷⁶ Daha çok medülloepitelyom ve nöroblastomda görülür. Rozet merkezinde lumen yerine nörofibriler bir ağ bulunur.

Flöretler, rozetlere tümörde daha iyi bir farklılaşma olduğunu gösterir.⁷⁷ Fotoreseptör iç segmentlerine uyan, geniş sitoplazmaları, küçük nukleusları, eozinofilik uzantıları olan hücrelerin çiçek şeklinde dizilimi ile oluşurlar.

Retinoblastomun regresyonu sonucu oluşan retinositomada histopatolojik olarak, fotoreseptörlere benzer iyi farklılaşmış hücreler ile çok sayıda flöret yapısı ve kalsifiye alanlar vardır. Mitoz ve nekroz yoktur. Tümörün tam regresyonu genelde fitizis ile birlikte ve bu gözlerin histopatolojisinde atrofik bir göz küresi içerisinde tümörün tümü ile nekrotik olduğu saptanır.

Tüm bu histopatolojik bulguların bir göz patoloğu tarafından değerlendirilmesi, tümörün evlendirilmesi ve tedavi seçiminde büyük önem taşımaktadır.



Resim 4: Retinoblastom tanısıyla enükleasyon yapılan hastada, makroskopik olarak vitreusun yarısından fazlasını kaplayan, beyaz-gri renkte tümör görülmektedir.

Tablo 1: Reese-Ellsworth Evrelemesi (1960)

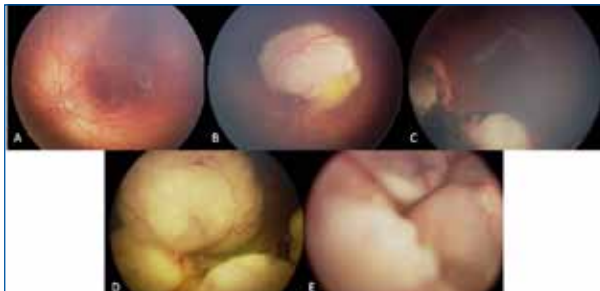
Evre 1: Çok iyi	a) Tek tümör < 4 papilla çapında (pç.), ekvator üzerinde veya arkasında b) Birden fazla tümör < 4 pç., ekvator üzerinde veya arkasında
Evre 2: İyi	a) Tek tümör 4 - 10 pç., ekvator üzerinde veya arkasında b) Birden fazla tümör, 4 - 10 pç., ekvator arkasında
Evre 3: Şüpheli	a) Ekvator önünde herhangi bir tümör b) Ekvator gerisinde, > 10 pç. tek tümör
Evre 4: Kötü	a) Birden çok tümör, bazıları > 10 pç. b) Ora serrataya uzanan tüm tümörler
Evre 5: Çok kötü	a) Retinanın 1/2'sini kaplayan yaygın tümör b) Vitreus içine tümör saçılımı

Ayırıcı Tanı

Bir çok selim lezyon retinoblastoma benzediğinden psödoretinoblastom adını almaktadır. Retinoblastoma ile karışan başlıca hastalıklar persistan hiperplastik primer vitreus (PHPV), Coats hastalığı, toksokara enfeksiyonu ve prematüre retinopatisi (ROP)'dir.^{78,79} Kombine hamartom, kolobom, astrositik hamartom, familial eksüdatif vitreoretinopati, retina displazisi, kapiller hemanjiyom, vitreus içi kanama, retina dekolmanı, X kromozomuna bağlı retinoskizis, medulloepiteliyoma, konjenital katarakt, tüberküloz uveiti ve çocukluk çağında sık rastlanan diğer üveitler retinoblastoma benzer hastalıklar arasında yer almaktadır.

Evreleme

Tümörlerin uygun şekilde evrelendirilmeleri, ilk tedavi seçiminin belirlenmesi, tedaviye alınan cevapların, tedavi sonuçlarının gerçekçi olarak değerlendirilebilmesi ve prognozun belirlenebilmesi için gereklidir. Retinoblastom evrelendirmelerinin temel iki çıkış noktası, gözün ve görmenin korunması, yaşam prognozunun belirlenmesidir. Gözün ve görmenin korunması tümörün göz küresi içindeki yaygınlığı, yaşam prognozunun belirlenmesi ise tümörün göz küresi dışına yayılımı ile ilişkilidir. Amaca yönelik bir evreleme tümörün doğal gidişini yansıtmalı, hastalığın prognozu farklı olan safhalarını ayırabilmelidir. Bu açıdan retinoblastom öncelikle göz içine sınırlı, göz küresi dışına çıkmış ve trilateral retinoblastom olmak üzere üç ana grupta toplanmış ve evrelendirmeler bu gruplara göre yapılmaya çalışılmıştır.



Resim 5: Retinoblastomun ICRB sınıflamasına göre gruplandırılması: (A) Grup A, (B) Grup B, (C) Grup C, (D) Grup D, (E) Grup E retinoblastom.

Reese-Ellsworth 1960'lı yıllarda yapılmış ilk evrelemedir (Tablo I).¹¹ Göz içine sınırlı retinoblastomda gözün ve görme fonksiyonunun korunması açısından dışsal ışın tedavisinin başarısını değerlendirilmiştir. Evrelemede tümörlerin sayısı, boyutu, yerleşim yeri ve vitreusa saçılımı belirlenmiş, makülayı tutan tümörler, tümörün göz dışına yayılımı, yaşam prognozu ve diğer tedavi yöntemleri bu evrelemede kapsam dışı kalmıştır. Reese-Ellsworth evrelemesinde prognozu kötü olarak belirtilen tümörler, bugünkü tanı ve tedavi yöntemleri ile erken dönemde tanınmakta ve başarı ile tedavi edilmektedir. Yine de Reese-Ellsworth evrelemesi yıllarca yaygın olarak kullanılmış ve farklı merkezler sonuçlarını bu evrelemeyle dayanarak birbirleriyle kıyaslamışlardır.

1980'de St-Jude (Howarth),¹² 1985'de TMN (Harmer), 1987'de Abramson¹³ tarafından gerçekleştirilen evrelemeler yaşam prognozunu, 1983'de düzenlenen Essen (Höpping) 80 evrelemesi görme prognozunu, 2001'de tarif edilen Murphree'nin (ABC) evrelemesi¹⁴ ise göz küresinin kurtarılmasını amaçlamıştır.

2003 yılında Paris'de yapılan Enternasyonal Retinoblastom Sempozyumunda toplanan retinoblastom komitesi aralarında uzlaşarak, yeni bir evreleme olan *Enternasyonal Retinoblastom Sınıflaması* (International Classification of Retinoblastoma / ICRB)'ni ortaya koymuşlardır.¹⁵ Bu evreleme sisteminde klinik ve histopatolojik bulgular en hafifinden, hastaların yaşam prognozu dahil son noktasına kadar değerlendirilmiştir. Bu sınıflamada göz içi hastalığın, göz dışı yayılımın ve metastazların yaygınlığına göre, hastalar evre sıfır (0) ile evre dört (IV) arası beş grupta (Tablo II), retinoblastomlu gözler ise tümörün büyüklüğü, yerleşim yeri ve tümör tohumlarının yaygınlığına göre evre (A) ile evre (E) arası beş grupta toplanmıştır (Tablo III ve Resim 5). Bu sınıflamaya göre kemoredüksiyon grup A'da %100, grup B'de %93, grup

Tablo 2: Enternasyonal Retinoblastom Sınıflamasında (ICRB) Hastaların Gruplandırılması

Grup	Tanımlama
Grup 0	Sadece göz içinde tümör var
Grup I	Enükleasyon ile tümörün tümü alınmış
Grup II	Orbitada tümör kalıntısı
Grup III	Bölgesel ve metastatik hastalık

Tablo 3: Enternasyonal Retinoblastom Sınıflamasında (ICRB) Gözlerin Gruplandırılması (Resim 5)

Grup	Tanımlama
Grup A	Küçük tümörler: Retinoblastoma <3 mm.
Grup B	Büyük tümörler: Retinoblastoma ≥3 mm. Makula: Makulayı tutan retinoblastom (foveolaya ≤3 mm.) Jukstapapiller: Optik diske yakın retinoblastom (optik diske ≤1.5 mm.) Retina altı sıvı: Retinoblastom çevresinde (tümörden ≤3 mm.) retina altı sıvı
Grup C	Lokal tümör yayılımı (tümörden <3 mm. retina altı ve/veya vitreous tümör tohumları)
Grup D	Diffüz tümör yayılımı (tümörden ≥3 mm. retina altı ve/veya vitreous tümör tohumları)
Grup E	Kurtarılamıyacak gözler (Globun %50'sinden fazlasını dolduran tümörler, neovasküler glokom, yoğun göz içi kanaması, yoğun tümör nekrozuna bağlı aseptik orbita sellüiti, ftizis bulbi, tümörün lens gerisine kadar büyümüş olması, ön segmentte tümör tohumları, lamina kribrozayı aşan optik sinir tutulumu, koroid, sklera ve orbita invazyonu ve diffüz infiltran retinoblastom)

C'de %90, grup D'de %47 başarılı olmuş, grup E tümörler enükleasyon ile tedavi edilmiştir.

Tedavi

Retinoblastom tedavisinde ideal yöntem tümörde çabuk yıkım yapmalı, gözü ve görmeyi korumalı, hayati tehlikesi olmamalı, gözde hasar bırakmamalı ve estetiği sağlamalıdır. Bu ideallere göre enükleasyon ve radyoterapiyi uzaklaşmak için kemoterapi ve fokal tedavilerin birlikte kullanılması gündeme gelmiştir. Retinoblastomun tedavi yöntemleri arasında kemoterapi / kemoredüksiyon, fokal tedaviler (kriyoterapi, termoterapi, radyoaktif plak), dışsal ışın radyoterapi, enükleasyon ve egzanterasyon vardır.

(A) Göz İçi Retinoblastom:

Enükleasyon. Enükleasyon, göz küresinin yerinden alınmasıdır. Genellikle globun %50'sinden daha fazlasını dolduran büyük tümörlerde (ICRB Grup E tümörlerde) uygulanır. Yoğun vitreous tutulumu, optik sinir / koroid tutulumu, ön segmentte tümör yayılımı, ikincil glokom, uzun süreli retina dekolmanı varlığı, diffüz infiltran retinoblastomda, aktif tümörlü görmeyen gözlerde ve diğer tedavi protokollerinin başarısız kalması halinde de uygulanır. Ameliyat sırasında en az 10 mm'lik optik sinir alınmış olmalıdır.

Tek taraflı retinoblastomda tümör tek odaklı ise tanı konulması genellikle gecikir. Bu nedenle hasta doktora başvurduğu anda çoğu zaman ileri evre retinoblastom saptanır ve enükleasyon kararı verilir. Tek taraflı retinoblastomda tümör çok odaklı olduğu takdirde iki taraflı olma ve yeni tümör gelişme şansı yüksektir. Bu nedenle ilk muayenede hemen enükleasyona karar vermek oldukça güçtür. İki taraflı retinoblastomda her iki göz de ileri evre ise iki taraflı enükleasyon kararı zordur. Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrasında enükleasyona karar verilmesi daha doğrudur. Bir göz daha ileri ise diğer göz için uygulanacak kemoredüksiyon sonrasında enükleasyon yapılması doğru olacaktır.

Dışsal Işın Radyoterapi (External beam radiotherapy - EBRT). Dışsal ışın radyoterapi eski dönemlere naza-

ran daha az tercih edilmektedir. Özellikle kemoterapiye cevap vermeyen yaygın vitreous ve/veya retina altı tümör tohumlarının eşlik ettiği orta derecede ileri veya birden çok odaklı retinoblastomlarda (ICRB Grup D tümörlerinde) kullanılması uygundur. Retinoblastom radyoterapiye duyarlı bir tümördür. Tedavi dozu ortalama 35-45 Gy'dir. Komplikasyonları ikincil tümör gelişimi, radyasyon kataraktı, orbita gelişim bozukluğu, optik nöropati ve kuru gözdür.

Kemoredüksiyon. Kemoredüksiyonda mevcut tümörün fokal tedaviler ile kontrol edilebilecek boyuta getirilmesi amaçlanır. Kemoredüksiyon özellikle çift taraflı retinoblastomlarda tercih edilir. Ayrıca tek taraflı, Grup C ve Grup D tümörlerin kontrolünde kullanılır. Kemoredüksiyon genellikle 6 ay boyunca aylık kürlerle intravenöz olarak uygulanır. En çok tercih edilen kemoterapötik ajanlar göze penetrasyonu en iyi olan vinkristin, etoposid ve karboplatindir.

Retinoblastomun tedavisinde, kemoredüksiyon tek başına nadiren tam iyileşme sağlar. Ancak tümörün küçülerek sonrasında göze daha az yan etkileri olan fokal tedavilerin (kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve radyoaktif plak) uygulanabilmesine olanak sağlar.

Komplikasyonları kan değerlerinde azalma, saç kaybı, işitme kaybı ve böbrek hasarıdır. Ayrıca etoposide bağlı akut myeloid lösemi olguları da bildirilmiştir. Kemoredüksiyonda, radyoterapiye bağlı gelişen orbita kemiklerinde atrofi gibi kozmetik bozukluklar, katarakt, retinopati ve papillopati gibi komplikasyonlar görülmez. Ayrıca trilateral retinoblastom gelişimini de engellemektedir.

Perioküler Kemoterapi (Subkonjonktival Karboplatin Enjeksiyonu). Amaç, Grup C ve D gözlerde göz içindeki kemoterapötik ajanların konsantrasyonunu arttırmaktır. Vitreous tümör tohumlarının kontrolünde etkilidir. Ancak retina altı tümör tohumlarının kontrolünde faydası yoktur.

Tümör bölgesine önce kriyoterapi yapılır. Sonrasında tenon altındaki (sub-tenon) boşluğa 1-2ml karboplatin (10mg/ml) enjekte edilir. Genellikle sistemik kemoterapi ile birlikte uygulanır. Sistemik yan etkisi olmamakla birlikte uygulamadan 6-12 saat sonra orbita çevresinde

kızanklık, ödem ve preseptal selülit gibi lokal toksik etkileri görülür. 6 kür uygulamadan sonra, orbita yağ dokusunda atrofi, konjonktiva, tenon ve göz dışı kaslarda fibrozis meydana gelir. Oluşan fibrozis göz hareketlerinde kısıtlılığa ve enükleasyon yapılmasında güçlüğe neden olur.

Kriyoterapi. Kriyoterapi, ekvator önü ve ora serratada yer alan Grup A tümörlerde (taban çapı ve kalınlığı <3 mm.) tümör ve hemen önündeki vitreusa etkilidir. Genellikle 3'lü donduruş şeklinde uygulanır. Tümör kontrolü %76-95, kriyo sonrası nüks %33'dür. Tip IV (Düz koryoretinal nedbe) regresyon meydana gelir. Komplasyonları retinada delik, retinada yırtık, vitreus içi kanama, fibrozis, retina traksiyonu ve retina dekolmanıdır. Bu tedavinin avantajı iç limitan membranı korumasıdır.

Transpupiller termoterapi. Termoterapi Grup A tümörlerde (taban çapı ve kalınlığı <3 mm.) tek başına etkilidir. Taban çapı 3 mm.'den büyük tümörlerde kemoredüksiyondan sonra uygulanır. Termoterapi, yanık oluşturan eşik değerin altında (45°-60°C) bir çeşit laser fotokoagülasyonudur. 810 nm diyod laser ile düşük enerji, geniş spot çapı ve uzun uygulama süresi ile dokuda ısı artışı sağlanarak tümörde gri-beyaz renk değişimi oluşması beklenir. Genellikle endirekt oftalmoskop ile uygulanır. Termoterapi ile tümör kontrolü %86, nüks %14 düzeyindedir. Tip IV (Düz koryoretinal nedbe) regresyon meydana gelir. Komplasyonları iris atrofisi, lens kesifliği, retina damarlarında tıkanma, kanama ve retina traksiyonudur.

Radyoaktif Plak Tedavisi (Brakiterapi). Radyoaktif plak, birincil tedavi olarak Grup B tümörlerde (taban çapı <15 mm) uygulanır. İkincil tedavi olarak da kalıntı ve nüks tümörlerde uygulanır. I125 (Gamma) 9 mm derinliğe kadar, Ru106 (Beta) 6 mm derinliğe kadar etkilidir. Total doz, tümör tepesine 40 Gy olacak şekilde hesaplanır. Retinblastom plak radyoterapisine çok iyi yanıt verir. Tümörde regresyon ameliyat sonrası 3-4 hafta içinde başlar. Radyoaktif plakta tümör kontrol oranı %90'dır. Tip IV (Düz koryoretinal nedbe) regresyon meydana gelir. Nüks oranı tümörün radyasyona direnciyle ilgilidir. Komplasyonları retinopati, optik nöropati, makülopati, katarakt ve sekonder glokomdur. Bu komplasyonlar görüldüğünde radyoterapiye ara verilmeli ve düşük radyasyon dozu ile komplasyonlara önlem alınmalıdır.

(B) Göz Dışı Retinoblastom: Esas olarak sistemik kemoterapi ve dışal ışın radyoterapisinden faydalanılır.

Kemoterapi. Sistemik retinoblastomun kontrolü amaçlanır. Mikrometastatik hastalıkta (MRG'de optik sinir invazyonu, lamina kribrozayı aşan tümör varlığı, yoğun koroid tutulumu) ve metastatik retinoblastomda (orbita ve merkezi sinir sistemi'ne yayılım, kemik - kemik iliği - uzak organ metastazları) hastalığın yaygınlığına göre 6-12 kür olarak uygulanır.

Dışal Işın Radyoterapi (External beam radiotherapy - EBRT). Göz küresi dışına çıkmış retinoblastomda (op-

tik sinir ve orbita tutulumu ve merkezi sinir sistemine varlığında) uygulanır.

Egzanterasyon. Glob ile birlikte tüm orbita içeriğinin bir blok halinde çıkartılmasıdır. Radyoterapi ve/veya kemoterapiye rağmen orbita nüksleri ile orbitaya yayılmış retinoblastomda radyoterapi ve kemoterapi ile birlikte uygulanır.

Prognoz

Retinoblastomda belli başlı 3 ana ölüm sebebi vardır. Bunlar merkezi sinir sistemi ve uzak metastaz varlığı, ikincil kanserler ve trilateral retinoblastomdur. Retinoblastomu çocukların %5'inde metastaz görülür. Metastazlar sıklıkla merkezi sinir sistemi, kemikler ve bölgesel lenf bezleridir. Metastaz için risk faktörleri uvea, optik sinir ve orbita invazyonudur.

Göz dışı retinoblastomlarda mortalite oranı daha yüksektir. 5 yıllık yaşam oranı eskiden %10 düzeyindeyken, son dönemde kemoterapinin etkinliğinin artması ile bu oran %50'ler düzeyinde kadar çıkmıştır. Ancak merkezi sinir sisteminin tutulması en kötü prognoza sahiptir. Bu olguların çoğu hastalıktan veya hastalığa bağlı komplasyonlardan kaybedilir.

Takip

Hastalık stabilleşinceye kadar 3-4 haftalık aralarla retinoblastomlu çocuklar takip edilmelidir. Retinoblastom kontrol altına alındıktan sonra kontrollerin araları açılabilir. Hastalık stabilleştikten sonraki ilk yılda 2-3 aylık, ikinci yılda 3-4 aylık, 4-6 yaşına kadar 4-6 aylık ve sonrasında yıllık aralarla takip yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Donaldson SS, Egbert PR, Lee W. Retinoblastoma. In: Principles and practice of pediatric oncology. Editors: Pizzo PH, Peplacker DA. JB Lippincott Company, Philadelphia, 1993, 683-696.
2. Grabowski EF, Abramson DH. Retinoblastoma. In: Clinical pediatric oncology. Editors: Ferbach DJ, Vietti RJ. Mosby Year Book, St. Louis, 1991, 427-435.
3. Kanski JJ. Tumors of the uvea and retina. In: Clinical ophthalmology. Editor: Kanski JJ. Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford, London, 1992, 389-410.
4. Shields JA. Retinoblastoma. In: Diagnosis and management of intraocular tumors, C. V. Mosby Company, St. Louis, London, Toronto, 1983, 437-496.
5. Messmer EP, Heinrich T, Höpping W, Sutter E, Havers W, Sauerwein W. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. Ophthalmology 1991; 98: 136-141.
6. Shields CL, Shields JA, Cater J, DePotter P. Optic nerve invasion of retinoblastoma, metastatic potential and clinical risk factors. Cancer 1994; 73: 692-698.
7. Magrann I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. Ophthalmology 1989; 96: 217-222.
8. Shields CL, Shields JA, Baez KA, Cater J, DePotter PV. Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. Br J Ophthalmol 1993; 77: 544-548.
9. Kopelman JE, McLean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma treated by enucleation. Ophthalmology 1987; 94: 371-377.

10. Reese AB, Ellsworth R. The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1963; 67: 164-172.
11. Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1969; 67: 462-534.
12. Howarth C, Meyer D, Hustu HO, Johnson WW, Shanks E, Pratt C. Stage-related combined modality treatment of retinoblastoma. Results of a prospective study. *Cancer* 1980; 45: 851-858.
13. Grabowski EF, Abramson DH. Intraocular and extraocular retinoblastoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1987; 1: 721-735.
14. Murphree AL. California AB2185 and the case for initial dilated reflex screening for retinoblastoma by age 2 months in the pediatric / primary care office. Xth International Symposium on Retinoblastoma, Fort Lauderdale, Florida, 2001.
15. Shields CL, Shields JA. Basic understanding of current classification and management of retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 228-234.
16. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan III WF, Sato JK, Malogolowkin M, Fisher A, Parker R, Reed E, Gomer CJ. Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1348-1356.
17. Shields CL, DePotter P, Himelstein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM. Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1330-1338.
18. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, Ling V, Chan HSL. Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1321-1328.
19. Greenwald MJ, Strauss LC. Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1989-1997.
20. Greenwald MJ, Goldman S, Strauss LC. Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1998; 105: 1579-1581.
21. Saleh RA, Gross S, Cassano W, Gee A. Metastatic retinoblastoma successfully treated with immunomagnetic purged autologous bone marrow transplantation. *Cancer* 1988; 62: 2301-2303.
22. Zelter M, Damel A, Gonzales G, Schwartz L. A prospective study on the treatment of retinoblastoma in 72 patients. *Cancer* 1991; 68: 1685-1690.
23. Lueder GT, Goyal R. Visual function after laser hyperthermia and chemotherapy for macular retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 582-584.
24. Shields JA, Shields CL, DePotter P, Needle M. Bilateral macular retinoblastoma managed by chemoreduction and chemothermotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1426-1427.
25. Sanders BM, Draper GJ, Kingston JE. Retinoblastoma in Great Britain 1969-1980: Incidence, treatment, and survival. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 576-583.
26. Winther J, Olsen JH, Brown PN. Risk of nonocular cancer among retinoblastoma patients and their parents. A population-based study in Denmark, 1943-1984. *Cancer* 1988; 62: 1458-1462.
27. Schultz KR, Ranade S, Neglia JP, Ravindranath Y. An increased relative frequency of retinoblastoma at a rural regional referral hospital in Miraj, Maharashtra, India. *Cancer* 1993; 72: 282-286.
28. Orjuela M, Castaneda VP, Ridaura C, Lecona E, Leal C, Abramson DH, Orlow I, Gerald W, Cordon-Cardo C. Presence of human papilloma virus in tumor tissue from children with retinoblastoma: an alternative mechanism for tumor development. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4010-4016.
29. Friend SH, Bernards R, Rogelj S. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-646.
30. Sellers WR, Kaelin WG Jr. Role of retinoblastoma protein in the pathogenesis of human cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3301-3312.
31. Knudson AG Jr. Genetics of human cancer. *J Cell Physiol* 1986; 4: 7-11.
32. Knudson AG Jr. The genetics of childhood cancer. *Cancer* 1975; 35: 1022-1026.
33. Albert DM. Historic review of retinoblastoma. *Ophthalmology* 1987; 94: 654-662.
34. Wiggs JL, Dryja TP. Predicting the risk of hereditary retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 346-351.
35. Bunin GR, Emanuel BS, Meadows AT, Buckley JD, Woods WG, Hammond GD. Frequency of 13q abnormalities among 203 patients with retinoblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 370-374.
36. Roarty JD, McLean JW, Zimmerman LE. Incidence of second neoplasms in patients with bilateral retinoblastoma. *Ophthalmology* 1988; 95: 1583-1587.
37. Boder J, Miler RW, Meadown AT, Zimmerman LE, Champion LA, Vaute PA. Trilateral retinoblastoma. *Lancet* 1980; 11: 582-583.
38. Kingston JE, Plowman PN, Hungerford JL. Ectopic intracranial retinoblastoma in childhood. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 742-748.
39. Stannard C, Knight BK, Sealy R. Pineal malignant neoplasm in association with bilateral retinoblastoma. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 749-753.
40. Pesin SR, Shields JA. Seven cases of trilateral retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 121-126.
41. Holladay DA, Holladay A, Montebello JF, Redmond KP. Clinical presentation, treatment, and outcome of trilateral retinoblastoma. *Cancer* 1991; 67: 710-715.
42. Günalp I, Gündüz K, Arslan Y. Retinoblastoma in Turkey: diagnosis and clinical characteristics. *Ophthalmic Genet* 1996; 17: 21-27.
43. Draper GJ, Sanders BM, Brownbill PA, Hawkins MM. Patterns of risk of hereditary retinoblastoma and applications to genetic counselling. *Br J Cancer* 1992; 66: 211-219.
44. 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.
45. Yazıcı H, Kir N, Taş S, Ayan I, Kebudi R, Peksayar G, Dalay N. Investigation of the loss of heterozygosity and familial segregation by PCR in retinoblastoma. *Clin Biochem* 1996; 29: 595-598.
46. Abramson DH, Ellsworth RM, Brumbach N, Kitchin FD. Retinoblastoma: survival, age at detection, and comparison, 1914-1958, 1958-1983. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1985; 22: 246-250.
47. Abramson DH, Frank CM, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, Boyd NW III. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr* 1998; 132: 505-508.
48. Binder PS. Unusual manifestations of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1974; 77: 674-679.
49. Bhatnagar R, Vine AK. Diffuse infiltrating retinoblastoma. *Ophthalmology* 1991; 98: 1657-1661.
50. Spaulding AG. Rubeosis iridis in retinoblastoma and pseudoglioma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1978; 76: 584-609.
51. Axelsen I. Retinoblastoma in a microphthalmic eye. *Ophthalmologica* 1978; 176: 24-26.
52. Shields JA, Shields CL, Suvarnamani C, Schroeder RP, DePotter P. Retinoblastoma manifesting as orbital cellulitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 442-449.
53. Abramson DH, Gamell LS, Ellsworth R, Kruger EF, Servodidio CA, Turner L, Sussman D. Unilateral retinoblastoma: new intraocular tumors after treatment. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 698-701.
54. Oğuz V, Pazarlı H, Demircioğlu U, Korman U, Üstüner A, Yedigöz N, Rezanavas C. Retinoblastomda ekografik ve bilgisayarlı tomografik kriterin değerlendirilmesi. Günalp I, Hasanreisoglu B, Duman S ve ark. (Ed. ler). *TOD XXIV. Ulus. Kong. Bül.* (1990), Cilt 2, Ankara, Yıldırım Ofset Basımevi, 169-171.
55. Karr DJ, Kalina RE. Computerized tomography fails to show calcification in diffuse retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 14-16.
56. Pe'er J. Calcifications in Coats'disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 106: 742-743.

57. Haik BG, Louis LS, Smith ME, Ellsworth RM, Abramson DH, Deck M, Coleman DJ. Magnetic resonance imaging in the evaluation of leucocoria. *Ophthalmology* 1985; 92: 1143-1152.
58. DeP Potter P, Flanders AE, Shields JA, Shields CL. Magnetic resonance imaging of intraocular tumors. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 37-45.
59. Schulman JA, Peyman GA, Mafee MF, Lawrence L, Bauman AE, Goldman A, Kurwa B. The use of magnetic resonance imaging in the evaluation of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1986; 23: 144-147.
60. Shields JA, Shields CL, Ehya H, Eagle RC, DeP Potter P. Fine needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology* 1993; 100: 1677-1684.
61. Char DH, Miller TR. Fine needle aspiration biopsy in retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 686-690.
62. Kivelä T, Tarkkanen A. Carcinoembryonic antigen in retinoblastoma. An immunohistochemical study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1983; 221: 8-11.
63. Comoy E, Roussat B, Henry I, Bloch ME. Neuron-specific enolase in the aqueous humor. Its significance in the differential diagnosis of retinoblastoma [in German]. *Ophthalmologie* 1990; 4: 233-235.
64. Woods WG. The use and significance of biologic markers in the evaluation and staging of a child with cancer. *Cancer* 1986; 58: 442-448.
65. Mohny BG, Robertson DM. Ancillary testing for metastasis in patients with newly diagnosed retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 707-711.
66. Shields CL, Ghassemi F, Tuncer S, Thangappan A, Shields JA. Clinical spectrum of diffuse infiltrating retinoblastoma in 34 consecutive eyes. *Ophthalmology* 2008; 115: 2253-2258.
67. Tuncer S, Peksayar G, Kebudi R, Tugal-Tutkun I, Buyukbabani N, Darendeliler E. Multiple anterior and posterior chamber pseudocysts in a 12-year-old boy with diffuse infiltrating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46: 312-316.
68. Bremner MH. Retinoblastoma in the anterior chamber of the eye. *Aust J Ophthalmol* 1983; 11: 123-126.
69. Roberts BN, Pilz DT, Walters RF. Bilateral spontaneously regressed retinoblastoma with preservation of vision. *Eye* 1997; 11: 122-124.
70. 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: 49-50.
71. Kiratli H, Bilgiç S. Multiple bilateral retinomas. A case study. *J Fr Ophthalmol*. 2006; 29: 58-60.
72. Eagle RC Jr, Shields JA, Donoso L, Milner RS. Malignant transformation of spontaneously regressed retinoblastoma, retinoma/retinocytoma variant. *Ophthalmology* 1989; 96: 1389-1395.
73. Rootman J, Ellsworth RM, Hofbauer J, Kitchen D. Orbital extension of retinoblastoma: a clinicopathological study. *Can J Ophthalmol* 1978; 13: 72-80.
74. Tajima Y, Munakata S, Ishida Y, Nakajima T, Sugano I, Nagao K, Minoda K, Kondo Y. Photoreceptor differentiation of retinoblastoma: an electron microscopic study of 29 retinoblastomas. *Pathol Int* 1994; 44: 837-843.
75. Ts'o MO, Fine BS, Zimmerman LE. The Flexner-Wintersteiner rosettes in retinoblastoma. *Arch Pathol* 1969; 88: 664-671.
76. Tsuji M, Goto M, Uehara F, Kaneko A, Sawai J, Yonezawa S, Ohba N. Photoreceptor cell differentiation in retinoblastoma demonstrated by a new immunohistochemical marker mucin-like glycoprotein associated with photoreceptor cells (MLGAPC). *Histopathology* 2002; 40: 180-182.
77. Sun XL, Yokoyama T, Minoda K, Sakuma A. Immunohistochemical studies of retinoblastoma. *Jpn J Ophthalmol* 1990; 34: 149-157.
78. Karatza EC, Shields CL, Flanders AE, Gonzalez ME, Shields JA. Pineal cyst simulating pinealoblastoma in 11 children with retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 595-597.
79. Shields JA, Parsons HM, Shields CL, Shah P. Lesions simulating retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1991; 28: 338-340.
80. Höpping W. The new Essen prognosis classification for conservative sight-saving treatment in retinoblastoma. In: *Intraocular Tumors*. Lommatzsch PK, Blodi FC, eds. Berlin, Akademie-Verlag, 1983: 497-508.