

RETİNOBLASTOM

Mustafa Cihat Avunduk*

Avni Murat Avunduk**

Retinoblastomlar çocukluk çağında bilateral veya unilateral görülen, oldukça malign tümörlerdir (3,4,9,19,26). İlk defa 1597 yılında Petras Pawius tarafından tariflenmiş, ancak gerçek naturenunu takip eden 200 yıl içerisinde çok az anlaşılmıştır. 1809 da James Wardrop bu tümörü spesifik bir antite olarak kabul etmiş ve fundus haematodes olarak tanımlanmıştır (19).

Oftalmaskopun kullanım alanına girmesi ve kloroform anestezinin uygulanmaya başlanmasıyla preoperatuar tanı imkanları artmış, ayrıca Von Graefe'nin şiddetle önerdiği optik sinirin uzun bir segment olarak çıkarılabilmesi gündeme gelmiştir (19).

Retinoblastomun histogenezi konusundaki spekulasyonlar da yıllar boyunca yenilenmiştir. 1864'de Virchow retinoblastomu, retinanın gliomu olarak kabul etmiş ve glial hücrelerden kaynaklandığını öne sürmüştür. 1891 de Eléxner, 1897 de Wintersteiner retinoblastomdaki klasik rozetlerin rod ve cone'lerle ilişkili olduğunu belirterek tarif etmişler ve nöroepitelyoma olarak adlandırmışlardır (6,11,19). 1922 de Verhoeff başta olmak üzere birçok otör, tümörün généllikle posterior retinada yer alan, nöroepitelyel orijinli primitif retinoblastlardan gelişğini öne sürmüş ve 1926 da Amerikan Oftalmoloji Cemiyeti Tümörre bugün kullandığımız retinoblastom adını vermiştir (3,6,11,19).

ORİJİN : Retinanın eksternal veya internal nükleer tabakasındaki fotoreseptörük differansiyasyon gösteren, nöroektodermal hücrelerden kaynaklanır. Eksternal nükleer tabakadan kaynaklananlar subretinal boşluğa yayılır ve eksofitik tip olarak, internal nükleer tabakadan kaynaklananlar vitreus kavitesine doğru gelişir ve endofitik tip olarak adlandırılır (6,10,16).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.

SIKLIK : Çocukluk çağı oküler maligniteleri arasında en sık görülen, primer intraoküler maligniteler arasında da uveal melanomlardan sonra en sık görülen tümördür (3,5,8,10,14,19,27). Yaklaşık 15 - 35 bin canlı doğumda bir görülür (3,4,15,19). Yıllar boyunca bu oranın arttığı bildirilmiştir (19). Yeni doğan ile 15 yaş arasında gözlenilen tüm ölümlerin % 1 ini oluşturur (3). Irk, seks, sağ ve sol göz tutulumu bakımından seçicilik göstermez (4,19). % 25 - 30 vakada da bilateral tutulumdan söz edilmektedir (19). Bilateral tutulum gösteren vakaların da % 90ında ailevi hikaye mevcuttur (9). Tümör ya doğuştan vardır, ya da ilk iki yaş içerisinde ortaya çıkar (4). Tümörün ortalama teşhis yaşı 18 ay (16 ay - 2 yıl) olarak bildirilmiştir (8,9,19). Literatürde bildirilen en yaşlı olgu; 62 yaşında olup, tümörün spontan regresyon sonucu büyümeye potansiyelini kaybettiği düşünülmektedir. Bir vakada da daha doğum anında metastatik bulguların ortaya çıktığı saptanılmıştır (4).

KALITIM :Çoğu vakanın sporadik geliştiği retinoblastom olgusunda (9,11) retinoblastom geliştiren çocukların % 5 inde ailevi hikaye mevcuttur (4,19). Geçiş otozomal dominant ve inkomplet penetrasyon gösterir (3,8,11). Vakaların % 95 inde ailevi hikaye negatiftir ve tümör spontan mutasyonlar gösterir. Bu mutasyonların % 80 i somatik mutasyondur. Kalan % 20 lik spontan vakaların da germinal mutasyon olduğuna inanılmaktadır. Germinal mutasyon sonucu gelişen retinoblastomlar genellikle bilateraldır. Familier vakalar unilateral ve unifokal olabilmelerine karşın sıklıkla multifokal ve bilateral seyrederken, sporadik ve non-herediter türlerin tümü unilateral ve unifokaldır (3,8).

İstatistiksel çalışmalar sonucu, ailevi hikayesinde hastalık bulundurmayan retinoblastomlu bir çocuğun % 1 olasılıkla retinoblastomlu çocuğu sahip olabileceği, onun hastalıklı çocuğunun da % 5 olasılıkla retinoblastomlu çocuğu olacağı öne sürülmüştür (4).

Vakaların % 5 inde kromozomal anomalii mevcuttur, genellikle 13. kromozomun uzun kolunda delesyon izlenir (3,4,8,11,14,19). Retinoblastomlu çocukların mental retardasyon gibi diğer anomaliler de gözlenebilir. 13. kromozomun uzun kolundaki kayıp ne kadar fazla ise bulgular da o kadar ağırdir (4). Kalan % 95 vakada spesifik kromozomal anomalii gösterilememiştir (19).

Bir çalışmada retinoblastomun doku grupları (HLA gibi) ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır (19).

ETYOLOJİ : Retinoblastomun gerçek etyolojisi açık değildir. Genetik mekanizmaların etyolojide rolü olabileceği düşünülse de tüm vakalarda ki yeri belirlenememiştir. Tümörün klinik olarak dışa vuru-

munda sekonder mutasyonun etkili olabileceği hipotezi değerli görülmektedir. Sekonder mutasyonun gelişimi de virüsler gibi çeşitli çevresel faktörlere bağlı olabilir. Bazı eksternal olaylar genetik zemine eklenince retinoblastom karşımıza çıkabilir (19).

Santral sinir tümörleri gibi bazı non oküler tümörler retinoblastomla birlikte veya retinoblastom gelişikten sonra ortaya çıkabilir (1, 19). Bu tümörler arasında osteosarkom, Wilms' tümörü, hepatoblastom, rabdomyosarkom, uveal melanom, mesane karsinomu, akustik nörinom ve menengiom sayılabilir. Nedeni, retinoblastom geliştiği anda kanser süpresör genin etkisinin ortadan kalkması olarak düşünülmektedir (3). Bilateral retinoblastom ile birlikte, pinealoblastomun bulunması eskiden tırıilateral retinoblastom olarak adlandırılmaktaydı (11,19).

Retinoblastomlu çocukların idrarında vanil mandalik asit ve homovalinik asit seviyelerinin yüksek titrede bulunduğu bildirilmektedir. Ancak bunun teşhis ve tedaviyi yönlendirme bakımından değerli olmadığı da bildirilmektedir (4). Son çalışmalarda retinoblastomlu vakalarda yüksek olduğu bilinen plazma karsinoembrionarioik antijenin (12, 13) asemptomatik akrabağlarında da arttığı dikkati çekmiştir (19).

KLİNİK ÖZELLİKLERİ :

Retinoblastom klinik olarak çeşitli bulgularla karşımıza çıkar. En sık olarak lökokori gözlenir ve vakaların yaklaşık 2/3 ünde görülür. Şaşılık ise % 20 vakada izlenir. Bunun için şaşılık bulgularıyla başlayan çocuklarda pupilla dilate edildikten sonra fundus muayenesi mutlaka yapılmalıdır. % 3 olarak da buftalmusla birlikte veya olmasızın sekonder glokom bulguları saptanır (6,8).

Ancak klinik görünüm hastalığın dönemine bağlıdır.

Erken lezyon : Sensorial retinada düz, saydam veya hafif beyaz lezyon olarak farkedilir. Eksotropia veya esotropia oldukça yaygındır. Ayrıca görme aktivitesinde azalış gözlenir.

Orta derecedeki lezyonlar : Tümör büyündükçe lökokori gelişir. Oftalmoskopik muayenede retinal besleyici arterlerdeki genişleme ve kıvrımlayla birlikte fundusta tipik beyaz kitle meydana gelir. Tümör, endofitik veya ekzofitik gelişebilir.

Endofitik tümör gelişiminde, retinadan vitreusa doğru beyaz bir kitle gelişimi gözlenir ve bu durum endoftalmitisi taklit eder. Sık olmamakla ön kamaraya yayılarak pulpiller köşede multiple nodüllere

neden olur. Eksofitik retinoblastomda ise tümör retinadan subretinal bölgeye doğru gelişim göstererek retinal dekolmana yol açar.

İris heterokromisi retinoblastomlu vakalarda karşılaştığımız bir bulgudur. Tutulum gösteren iris, progressif olarak rengini değiştirir. Vakaların yarısında teşhis anında rubeosis iris de mevcuttur. Bazı vakalarda vitreusta hemoraji gözlenirken, göz küresi normal büyüklüğündedir. Katarakt gelişimi ise oldukça nadirdir.

İleri lezyonlar : Olaya ekstraoküler tutulum, optik sinir invazyonu, orbital infiltrasyon ve distal metastaz eşlik eder (19).

Retinoblastomlarda tümör ilk olarak lamina kribrozaya ulaşır, oradan optik sinirin retromolar kısmasına, subaraknoid bölgeye, optik kiyazmaya ve beyine yayılır. Ayrıca retinoblastom silier cismi tutarak anterior bölgede bulber kitle oluşturur. Posterior olarak koroid pleksusa ve sikleral emisseralara yayılır. Az miktardaki orbital extansiyon klinik olarak fark edilmezken, fazla miktarlara ulaştığında propitozis'e yol açar. Bu vakalarda beyine invazyon ile birlikte regional lenf düğümü tutumları görülebilir (6,11,19). Bir araştırmada Bdvari Harkness Göz Enstitüsüne gelen vakaların % 12,7inde optik sinir invazyonu saptanmıştır (7), (Şekil 1).

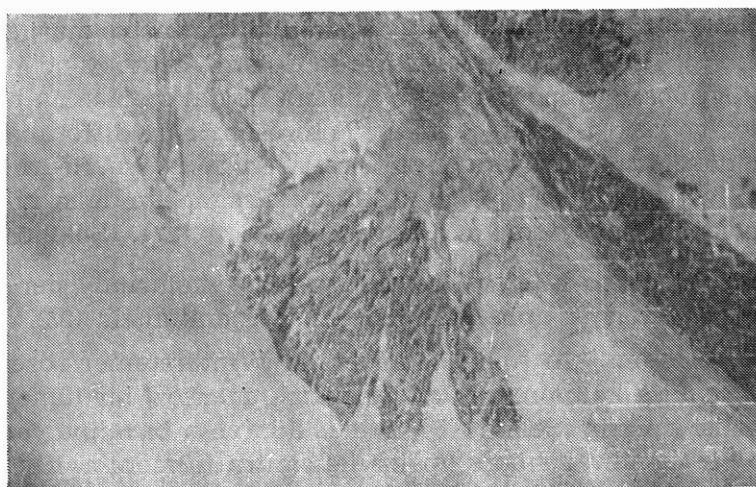
Retinoblastom nedeni ile eksitus olmuş vakalar değişik derecelerde intra kranial tutulum ve optik sinir ile subaraknoid bölgeye yayılmış gösterirler. Distal metastazın gelişimi aylar sonra ortaya çıkar (9, 19).

Retinoblastomlarda nedenini henüz tam olarak bilemediğimiz immunolojik mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülen, spontan regresyon bildirilmektedir (3,4,19). Bu vakalarda tümör kalsifiye hal alırken, besleyici damarlarda sklerotik değişiklikler ve tümörde pigment birikimi ile iltihabi infiltrasyon olaya iştirak eder. Göz küresinde de fitizis gözlenir (3,19).

MAKROSKOPİ :

Tümör yer yer kalsifikasyon odaklıları da bulunduracak şekilde frajil, kirli beyaz renkte karşımıza çıkar. Bazı vakalarda düzgün kenarlı, lokalize halededir. Endofitik olanları, vitreus içerisine doğru gelişim gösterirken, eksofitik formlarında, tümör retinayı ön kısma doğru iter ve subretinal boşluğu doldurur. Bazı tümörler multiple fokus gösterirler (9,16,19).

Tümörler bazı hallerde uvea ve epibulber yapılara, bazen de optik sinirse infiltrasyon gösterir (Şekil 1). Tümörde regresyon olduğu durumlarda tümör kalsifiye kitlelere dönüşür (19).



Şekil 1 : Bulbus okulu içerisinde bazofilik bir kitle halinde izlenilen tümörün, optik siniri de infiltre ettiği görülmektedir (HE : X 10).

MİKROSKOPİ :

Küçük büyütmede sensorial retinadan kaynaklanan bir veya birkaç bazofilik kitle görünümü ile karakterlidir. Nekroz sahaları soluk eozinofilik renkte görülür (19), (Şekil 2).



Şekil 2 : Tümöral kitlede soluk, eozinofilik boyanan nekroz sahaları ve bunun çevresinde bazofilik tümör hücreleri görülmektedir. Ayrıca genişce bir alanda izlenilen tümöral yapıda, rozet formasyonunun varlığı dikkati çekmektedir. (HE : X 10).

Sitolojik olarak iyi differansiyeye ve kötü differansiyeye marj arasında seyreder. Kötü differansiyeye tümörlerde, küçük, ortaboy ve yuvarlak anaplastik hücreler hiperkromatik nükleus ile dar stoplazma bulundurur. Mitoz ve nekroz oldukça sıkıtır. Fotoreseptörlük differansiyasyon nadiren görülür. İyi differansiyeye formlarda rozet ve fleurette'lerin (fleur-de-lys) bulunduğu tipiktir (6,9,19,27). Prognозun daha iyi olduğu bu tümörlere retinocytoma adı da verilmektedir (27), (Şekil 3,4).

Bir araştırmada bilateral retinoblastom vakalarında her iki gözde izlenilen histolojik tipin aynı olduğu belirlenilmiştir (25).

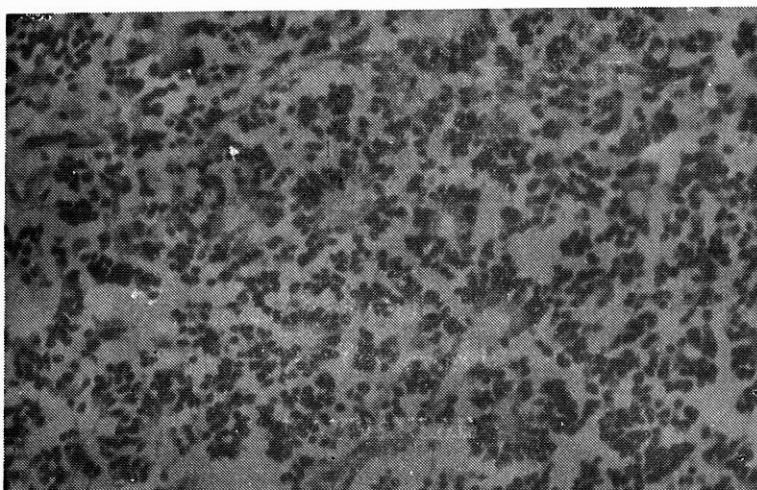
Retinoblastom için tipik olan Flexner Wintersteiner rozetlerinde kuboidal ve kısa kolumnar hücrelerin açık, merkezi bir lumen çevre içinde dizilişi tipiktir (Şekil : 3): Nükleus hücrenin bazaline yerleşimlidir, ince bir membran hücre apeksi ile santral lümeni ayırrır. Fotoreseptör benzeri elemanlar da bu membrandan dışarı doğru uzanarak flamanları oluşturur (3,19,27).

Retinoblastomda izleyebileceğimiz Homer-Wright rozetleri nöroblastom ve medüllöblastom gibi diğer tümörlerde de bulunur ve merkezi nöral fibriller çevresinde hücrelerin radial dizelenimi şeklinde karşımıza çıkar. Retinoblastomlarda daha az olarak izlediğimiz bu rozet tipinde tümör hücreleri arasında fotoreseptör differansiyasyonu gösteren fleurette adı verilen farklı yapılar da yer alır (3,19).

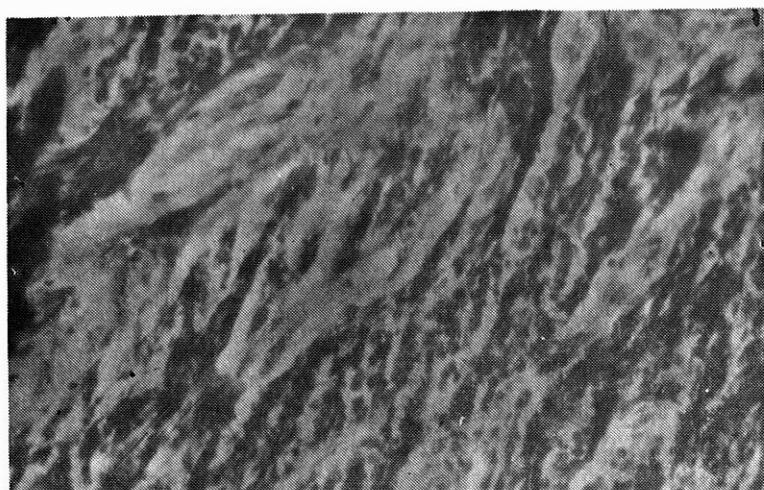
Bazı nekrotik retinoblastom alanlarında tümör hücreleri damarlar çevresinde dizelenim gösterir. Bu görünüm de pseudorozet olarak tanımlanmıştır (19).

Histolojik olarak kötü differansiyasyon gösteren tümörler, prognоз olarak da kötü seyirlidir. Coğunluğu optik sinir invazyonu ile subaraknoidal bölgeye infiltrasyon gösterirler (Şekil 4). Optik sinir ve koroidal infiltrasyon bulunmayan vakalarda прогноз daha iyidir (9, 19). Tümörde nekrozun olup olmaması, fotoreseptörlik differansiyasyonun varlığı veya yokluğu da prognозda önemlidir (11). Tümör bazı hallerde sklerayı geçerek orbitaya ulaşabilir, bu durumda lenf yollarına, serebrospinal sıvuya geçerek beyine, servikal lenf düğümlerine, preaurikuler lenf düğümlerine, kan damarlarını tutarak hematojen yolla akciğerlere, lamina cribrosayayı enfiltre ederek meningslere metastaz gösterir (3,4,6).

Retinoblastomdaki ilginç bir özellik de damarlar çevresinde bazofilik bir materyal depolanmasıdır. Bu materyalin daha önce kalsiyum olduğu düşünülmektedir, oysa ki şimdi DNA presipitatları ol-



Şekil 3 : İyi differansiyon gösteren tümörlerde, fotoreseptörik differansiasyon içeren hücrelerin, bir merkez çevresinde dizelenerek oluşturdukları rozet yapıları görülmektedir (HE : X 25).



Şekil 4 : Az differansiyel retinoblastom olgusunda tümörün optik sinir invazyonu görülmektedir. Burada izlediğimiz retinoblastom hücreleri hiperkromatik ve pleiomorfik görünümde karşımıza çıkarken, fotoreseptörik differansiasyon bulundurmadıkları da tesbit edilmektedir (HE : X 63).

duğu ve tümör nekrozuna eşlik ettiği görüşü kuvvet kazanmaktadır. Genellikle tümörlerdeki damarlarda görülmesine rağmen iriste de bulunabilir (14,19).

İmmünperoksidaz tekniği ile nöron spesifik enolaz, mikrotübül bağlı protein 2 (MAP2), class III beta tubulin (human bB 4), synaptophysin, neurofilament protein (NFP-H) ve retinal S antijen ile pozitif boyanır (5).

Retinoblastom hücrelerinin *in vitro* ve *in vivo* üretilmesi başarılı olmuştur. Bu hücreler incelemeinde histopatolojik olarak anaplastik insan retinoblastomuna benzedikleri, kromozom analizlerinde de triploid bulundurdukları belirlenmiştir (26).

DİAGNOSTİK ÖZELLİKELERİ :

Retinoblastom teşhisini pediatrik oftalmoloji ve radyoloji açısından en önemli problemlerden biridir (10). Lökokori şashılık ve fundusta kitle ile seyreden birçok benign durum klinik olarak retinoblastoma benzerlik gösterir. Bu durumda enükleasyondan kaçınmak için gerekli incelemeler yapılmalıdır (8,19). Ancak kesin tanı enükleasyon sonrası patolojik inceleme sonucunda konuulur (18).

HİKAYE : Oküler muayene yapılırken yakınlarından ve annesinden detaylı bir anamnez alınmalıdır. Annenin gebeliği, doğumları, düşükleri, maternal rubella, doğum travması, oksijen tedavisi, doğum sırasındaki lökokori araştırılmalı, diğer çocukların durumları ve hayvanlarla olan teması da belirlenerek; kongenital katarakt, prematür retinopati, nematod endoftalmitis ve diğer taklit eden lezyonlar ekarte edilmelidir (6,19).

Retinoblastomlu vakalarda genellikle normal doğum hikâyesi vardır ve karekteristik olarak şashılık gelişir. 2, 6 ay içerisinde lökokori belirgin hal alır. Ortalama yaşı bilateral vakalarda 12 ay, unilateral vakalarda ise 23 aydır (19).

FİZİK MUAYENE : Çocukların çoğu normal fizik muayene bulguları gözlenirken diğer genetik malformasyonları da bulundurabilirler. Vakaların çoğu teşhis anında metastaz bulundurmazlar. Trizomi 13 ve rubella sendromuna eşlik eden kongenital defektler ve tuberosiklerozun spesifik muayenesi retinoblastomu psödoretinoblastomdan ayırmada yardımcıdır (19).

EKSTERNAL OKULER MUAYENE : Beyaz pupilla reflesi haricinde normaldir. Görme gücü tutulan gözde düşer. Ekzotropi, esotropi,

iriste heterokromi farkedilecek özelliklerdir (10,19). Retinoblastomda tutulan göz genelde normal boyutlardadır. Nadiren mikrofthalmus görülür. Regresyona giden vakalarda fitizis bulbi ve katarakt beklenir (4).

BİYOMİKROSKOPİ : Anterior segment açıkta, ancak ön kamara da hücreler veya psödohipopiyon bulunabilir. Tümör endofitik ise, anterior vitreusda beyaz hücreler görülebilir. Ekzofitik tümörlerde ise, yükselsmiş retine ile birlikte belirgin retinal damarlar lensin arkasından seçilebilir (19).

İNDİREKT OFTALMOSKOPİ : Muayeneden önce her iki gözde tam bir midriasis sağlanmalıdır ve gerekirse genel anestezi uygulanmalıdır (8,14). Endofitik tümörler beyaz veya açık pembe renkte gözlenir ve yüzeyinde ince kan damarları bulundurur. Sekonder kalsifikasyon bulunduğuunda keskin sınırlıdır. Genellikle birden fazla tümör bulunmaktadır.

Endofitik retinoblastom, toksokara granuloma ve retinal astrosomatla karışabilir. Ekzofitik tümörde vitreus hemorajik olduğundan dolayı iyi görüntü elde edilemez. Retinal fibroplazi, retinal displazi ile karışır (4,9). Ayırıcı tanısında yer alan retrolental fibroplazi (RLF) ve nematod endoftalmitisinde belirgin vitreal traksiyon gözlenirken, retinoblastomda nadiren izlenir. İndirekt oftalmoskopide fundusun periferinde yer alan küçük retinoblastom odaklarının görülmesi oldukça zordur (19).

Retinoblastomun tanısı genellikle oftalmoskopik muayene ile konulur. Ancak, oftalmoskopik muayenede birçok benign karışan lezyonla ayırıcı tanısının yapılması için ileri tetkiklere gereksinim duyulur (10).

FLORESEİN ANJİOGRAFİ : Arterial fazda tümörde birçok kan damarı gözlenir (19).

DİREKT RADYOGRAFİ : Intraoküler kalsifikasyonlar görülür (8, 19).

ULTRASONOGRAFİ : Ayırıcı tanıda yol gösterici olan ultrasonografik özellikler, tümörün diffüz veya nodüler oluşuna göre değişir. B scan diffüz olanlarda vitreus kavitesinden birçok irregüler yüksek ekolu yansımalar, A scan diffüz retinoblastomlarda vitreus kavitesinden yüksek internal ekolar gözlenir (19,21,22). B scan ultrasonografi kalsiyum varlığını görüntüleyebilir (3).

Nodüler retinoblastomlar B scan tekniği ile oldukça farklı tümör paterni gösteren, A scan nodüler retinoblastom anterior yüzde yüksek yoğunlukta başlangıç yüksekliği, lezyonda da yüksek yoğunlukta iç yansımı gösterir (19).

KOMPÜTERİZE TOMOGRAFİ (CT) ve MRI : Pediatrik gruptaki lökokorili hastalara uygulanması gereken yöntemlerdir (10). Optik sinire, orbitaya ve pineal glanda tutulum ile santral sinir sistemi metastazını gösterir (8,11). Ultrasonografi ve kompüterize tomografi ile kalsifikasyonlar kolaylıkla fark edilebilmesine karşın, MRI kalsifikasyonu göstermesi açısından yetersizdir (2,10). Buna karşın tümörün ekstraoküler yayılmasını saptama açısından ultrasonografi yetersiz görülmektedir (10).

AKÖZ ENZİMLERİ : Laktad dehidrogenaz ve fosfoglikozizomeraz seviyeleri yükselir (8,14,18, 19). Aköz/plazma laktaddehidrogenaz seviyesi 1.0 dan büyükse retinoblastomdan şüphelenilmelidir (8).

SİTOLOJİ : Aköz ve vitreus sıvısı sitolojik çalışmada oldukça değerlidir. Klinik bulgular eşliğinde teşhis konulabildiği taktirde invaziv tetkiklere gerek yoktur. Aköz sitolojisi ile nematod endoftalmitisinden retinoblastom kolaylıkla ayrılabilir (19,20,23). Ancak tümörün estraoküler yayılım riski bildirilmiştir (18).

TEDAVİ :

Oldukça karmaşık bir durum gösterir. Her vaka için klinik durumuna göre farklı tedavi yöntemleri uygulanır. Genellikle tedavi, tümörün büyülüğüne, yayılım özelliğine, bilateral veya unilateral olusuna, hastanın genel durumuna göre belirlenir. Enükleasyonu da içeren doğru metod onkoloji kliniğinde uygulanmalıdır. Eksternal ışınlama, scleral plak radyasyonu, fotokoagülasyon, krioterapi, kemoterapi diğer seçilecek yöntemlerdir (14,19).

İyi bir oftalmoloji merkezinde onkoloji ve radyoterapi servislerinin de yardımıyla % 92 vakada tedavi gerçekleştirilirken, kalan vakanlar intrakranial yayılım, hematojen metastaz ile kaybedilir (11).

ENÜKLEASYON : Bütün unilateral vakalarda, tümör tüm küreyi doldurmuşsa ve tedavi sonrası görme şansı düşükse endikasyonu konulur. Bilateral vakalarda en fazla tutulan göz çıkarılır. Daha az tutulan göz, radyasyon ve diğer metodlarla tedavi edilir. Eğer en çok tutulan gözde retinanın yarısından fazlası korunmuşsa her iki gözde de

konservatif tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Eğer iki gözde de çok büyük tümör var ve görme şansıda az ise bilateral enükleasyona gidilir (19).

Enükleasyon sırasında optik sinir olabildiğince uzun bir segment olarak çıkarılmalıdır. Retinoblastom şüphesi olan vakalarda çıkarılan optik sinir uzunluğu 15 mm'den aşağı olmamalıdır (4,6,19).

Enükleasyon komplikasyonları olarak; hemoraji, postoperatif ekimoz, infeksiyon sayılabilir (19).

EKSTERNAL İŞİNLAMA : Retinoblastomlar radyosensitiftirler (19,25,27).

- Daha fazla tutulum gösteren göz çıkartıldıktan sonra diğer göz,
- Tümör optik sinir ve foveolayı tutmuşsa diğer göze tedavi amacıyla,
- Multiple tümörlerde,
- Tümör vitreusa yayılmışsa,
- Orta derecede tutulum gösteren iki göze de,
- Enükleasyondan sonra histolojik olarak optik sinir tutulumu belirlenince uygulanır.
- Tümör sekonder glokom oluşturmuşsa kontrendikedir.

Anterior veya temporal bölgeden lineer olarak gama ışınları kullanılarak uygulanır. Temporal uygulanımı daha az katarakta neden olur ama, retinanın anterior kısmına ulaşamaz.

Komplikasyonları; katarakt, radyasyon retinopatisi, optik nöropati, uzun süreli uygulamada radyasyona bağlı tümör gelişimi olarak sayılabilir (19).

SKLERAL PLAK : Genellikle cobalt 60 plaklar kullanılır. 6-15 mm çapında ve optik diskten veya foveadan 3 mm'den daha uzak yerleşimli tümörler ile tümör üzerinde vitreusun orta miktarda veya çok olarak izlendiği vakalara uygulanır. Rezidüel veya nüks eden tümörler eksternal işınlama, fotokoagülasyon veya krioterapi eklenerek tedavi edilmelidir. Total vitreus tutulumunda ve tümör çapı 15 mm'den fazla ise kontrendikedir.

Katarakt oluşumu, radyasyon retinopatisi ve nadiren görülen skleral nekroz komplikasyonları arasındadır (19).

FOTOKOAGÜASYON : Retinadaki 8 mm'den küçük tümörler; eğer optik sinir ve makülayı tutmamışsa faydalıdır. Etkisini lamina vitreayı tahrif ederek gösterir. Komplikasyonları; makuler pucker veya retinal dekolma nolarak sayılabilir. Bruch's membran rüptüre olduğu taktirde koroidovitreal neovaskülerizasyon gelişir (4,8,19).

KRİOTERAPİ : Genellikle diğer tedavi yöntemlerine destek olarak kullanılır. Bruch membranı ve retinanın internal limiting membranı koruyucu özelliktedir. Krioterapi bu membranları bozmadığından avantajlidir. Primer olarak ora serrata'ya yakın, periferal küçük tümörlerde ayrıca periferal fundustaki rezidüel ve nüks tümörlerde kullanılır. Komplikasyon olarak lokal vitreus hemorajisi gelişir (4,19, 24).

KEMOTERAPİ : Metastatik vakalarda, orbital tutulum olduğunda, cerrahi olarak inoperabl ve bilateral vakalarda tercih edilir (8, 19). Kemoteropatik ajan olarak nitrojen mustard, Thio-Tepa, 5 Fluorouracil, methotrexate, vincristine, cyclophosphamide kullanılır. Kemoterapotiklerin kullanım alanına girmesiyle retinoblastomdaki eksitus oranının düşüğü bildirilmektedir (4). Ayrıca genetik yönü bilinen retinoblastomlarda sekonder tümör riskini azaltmak için, alkilleyici ajanlardan cyclophosphamide kullanılmaktadır (11).

PROGNOSTİK ÖZELLİKLER :

Retinoblastomda % 15-20 arasında ölüm oranı izlenilir. Prognozu etkileyen faktörler :

- Optik sinir tutulumu : Optik sinir tutulmamışken ölüm oranı % 8 iken tutulum olunca bu oran % 65'e ulaşır. Lamina kribroza tutulumunda bu oran % 15 dir.

- Tümörün boyutu ve lokalizasyonu : Küçük ve posterior yerleşimli tümörlerde yaşam şansı % 70, bilateral tümörlerde de unilaterál tümörler gibi yaşam şansı yaklaşık % 70 dir.

- Sellüler differansiyasyon : Ne kadar iyi differansiyeye ise prognoz o kadar iyidir.

- Koroidal tutulum : Prognozu ters yönde etkiler (8).

AYIRICI TANI :

Cocuklukta ve erişkinlerde görülen birçok hastalık retinoblastom ile karışır. Bunların başında oküler toksokariasis, persistent hiperplastik primer vitreus (PHPV), Coats' hastalığı sayılabilir (4,6,10,19). Daha

nadir olarak da Norrie's hastalığı, kongenital retinoşisis, ailevi eksüdatif vitreoretinopati, katarakt, coloboma, kongenital tokso-plazmosis, herpeks simpleks retinitis, medülloepitelyoma, retinal astrositoma ile karışır (4,19).

Öküler toksokariasis : Retinoblastomla en sık karıştırılan hastalıktır. Orta ve ağır şiddette iltihabi semptomlar veren hastalıkta asla bilateral tutulum gözlenmez. Ağrı, fotofobi şikayetlerine yol açar. Fundus muayenesinde fundusun periferine yerleşmiş, koryoretinal kitle oluşturur. Vitreusta traksiyon bantları oluşur; inaktif kitle gliozis ve pigment birikimi ile birliktedir. İleri lezyonlar posterior sineşi ve total katarakta neden olur. Oysaki, sineşi ve katarakt gelişimi retinoblastomlarda çok ender görülen bulgulardır. Ultrasonografide, yüksek eko göstermeyen periferal fundus kitlesi görülür. Toksokara canis için ELISA ile belirlenen pozitiflik kesin olarak tanı koymadır (4,8,12). Komüterize tomografide uveasikleral bileşkedede düzensizlik görülür (10).

Patolojik olarak, kalın retinal kitle ile birlikte eksüdatif retinal dekolman izlenir, ayrıca euzinofili belirgindir. Bazen lavralar da görülebilir (4,19).

Persistent hiperplastik primer vitreus (PHPV) : İkinci sıklıkta en çok karıştığı hastalıktır. Gri-sarı retroental membran ile karakterizedir. Kongenital olan bu hastalık nadiren bilateral görülür ve tutulan göz daha küçük olarak izlenilir. B scan ultrasonografide izlenilen retroental kitlenin retinayla ilişkisi yoktur (4,19).

Coats' Hastalığı : Retinal teleniectazi, progressif retinal eksüdasyon ve retinal dekolmanla karakterlidir. Genellikle 4 ile 10 yaş arasında teşhis edilir. Tek taraflıdır ve görme güçlüğüne neden olur. Ağrı, fotofobi, kızarıklık görülen ileri lezyonlarda subretinal bölgede hemoraji ve eksüdatif retinal dekolman gözlenir. Dekole olan retina genellikle gliotiktir ve lensin arkasında beyaz kitle olarak görülür. Floresein anjiografi ile fokal veya yaygın retinal teleniectazi izlenir. Ultrasonografi retinoblastomla ayırcı tanısında oldukça faydalıdır, çünkü tümör görülmez. Subretinal sıvının sitolojik incelenmesinde kollesterol kristalleriyle pigment ve lipit yüklü histiyositler izlenir. Histolojik incelemede ince duvarlı konjesyonel retinal damarlarla birlikte euzinofilik subretinal sıvı görülür (4,19). Kompütarize tomografide retinal dekolman ile düz kanat şeklindeki görünüm tipiktir (10).

ÖZET

Retinanın eksternal veya internal nükleer tabakasındaki fotoraseptörök differansiasyon gösteren nöroektodermal hücrelerden kaynaklanan retinoblastom, çocukluk çağının oküler maligniteleri arasında en sık rastladığımız tümördür. Kalıtım önemli rolü olduğu düşünülmüşne karşın etyoloji tam olarak saptanılamamıştır. Klinik olarak lökokori ve şaşılık saptadığımız çocukların retinoblastom düşünülmeli ve taklit eden lezyonlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ancak kesin teşhis operasyon sonrası patolojik inceleme ile konulabilmektedir. Bu nedenle de operasyon öncesi mutlaka ileri tetkiklerle araştırılması gerekmektedir. Tedavide enükleasyonla birlikte optik sinirin olabildiğince uzun bir segment olarak çıkarılması prognozu artıran bir yöntemdir.

Biz bu çalışmada çocukluk çağının oküler maligniteleri arasında en sık görülen retinoblastom olgusunu etyolojik, epidemiyolojik, genetik, klinik, diagnostik, prognostik ve ayırıcı tanısal özellikleri dikkate alınarak literatürler ve klasik bilgiler ışığında tartıştık.

Anahtar Kelimeler : Çocukluk çağının tümörleri, Okuler malignite
Retinoblastom

SUMMARY

Retinoblastoma

Retinoblastoma is the most common ocular malignancy of childhood. This tumor originates from the neuroectodermal cells that is located on external and internal retinal nuclear layers. Although inheritance was thought to be an important factor, exact aetiology haven't found yet. Differential diagnosis must be thought when lococori and strabismus was encountered on clinical examination. Exact diagnosis is established only after pathologic examination. Thus, further analysis must be done before the operation. Enucleation and cutting a long segment as long as possible of optic nerve has a positive effect on prognosis.

In this paper we discussed the retinoblastoma on the epidemiologic, genetic, clinic, diagnostic, prognostic and differential diagnostic features.

Key Words : Childhood Tumors, Ocular Malignancy, Retinoblastoma.

KAYNAKLAR

1. Abramson HD Ronner HJ Ellsworth RM : Second tumors in non irradiated bilateral retinoblastoma, Am. J. Ophthalmol. 87 : 624-7, 1959
2. Bilaniuk LT Atlas SW Zimmerman RA : Magnetic Resonance Imaging of the Orbit. In the radiologic clinics of North America, ed. by Mafee MF. 25 : 3, 509-28, 1987.
3. Cotran RS Kumar V Robbins SL : Pathologic Basis of Disease, 4th ed. WB Saunders Comp. pp 1462-4, 1989.
4. Ellsworth RM : Retinoblastoma. In Clinical Ophthalmology, ed. by Duane TD, Jaeger BA. Harper and Row Publishers, Philadelphia, 3 (35) : 1-18, 1986.
5. Herman MM et al : Neuroblastic differentiation potential of the human retinoblastoma cell lines Y-79 and WERI-Rbl maintained an organ culture system. An immunochemical, electron microscopic and biochemical study. Am J Pathol. 134 : 1, 115-32, 1989.
6. Hogan MJ Zimmerman LE : Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook. Sec. ed. WB Saunders Comp., Philadelphia, 1962.
7. Jakobiec BA Rootman J Jones IS : Secondary and metastatic tumors of the orbit. In Clinical Ophthalmology. ed. by Duane TD, Jaeger Harper and Row Publishers, Philadelphia, 2 (46) : 1-7, 1986.
8. Kansky JJ : Clinical Ophthalmology. Butterworths Co. World Student Reprints ed., 1987.
9. Kissane JM : Anderson's Pathology, eighth ed. The Mosby Comp. St. Louis, vol. one, pp 974-7, 1985.
10. Mafee MF Goldberg FM Greenwald MJ Schulman J Malmed A and Flander AE : Retinoblastoma and simulating lesions : role of OT and MR imaging. In the radiologic clinics of North America. Bd. by Mafee MF, 25 : 4, 667-99, 1987.
11. McCartney A Oliver JM Kingston JE and Hungerford JL : years of retinoblastoma. Into the fifth age. Eye Suppl 2, 13-13, 1988.
12. Michelson IB Felberg NT and Shields JA : Carcinoembryonic antigen its role in the evaluation of intracocular malignancies. Arch. Ophthalmol. 94 : 414-6, 1976.
13. Michelson JB Felberg NT and Shields JA : Fetal antigens in retinoblastoma, cancer 37 : 719-23, 1976.
14. Newell FW : Ophthalmology. Principles and concepts. Sixth ed. The Mosby Comp. St. Louis, 1986.
15. Pendergrass TW Davies S : Incidence of retinoblastoma in the United States. Arch. Ophthalmol. 98 : 1204-10, 1980.

16. Reese AB : Tumors of the eye and adnexa. Atlas of tumor Pathology. AFIP. Washington DC, 1956.
17. Roberts DF Keen MD Aherne CES and Long DR : Immunogenetic studies in retinoblastoma. Br. J. Ophtalmol. 70 : 686-91, 1986.
18. Schlaegel TF : Differential diagnosis (Masquerade syndromes) In clinical ophthalmology, ed. by Duane TD, Jaeger EA. Harper and Row Publisher, Philadelphia, 4 : 59-3, 1986.
19. Shields JA : Diagnosis and management of intraocular Tumors. The CV Mosby Comp, pp 437-96, 1983.
20. Shields JA Lerner HA and Felberg NT : Aqueous cytoolgy and enzymes in nematode endoftalmitis. Am. J. Ophtalmol. 84 : 319-22, 1977.
21. Shields JA Michelson JB Leonard BC and Sarin LK : B Scan ultrasonography in diagnosis of atypical retinoblastomas. Can. J. Ophtalmol ,11 : 42-51, 1976.
22. Sterns GK Coleman DJ Ellsworth RM : Ultrasonographic characteristics of retinoblastoma. Am. J. Ophtalmol. 78 : 608, 1974.
23. Tilij JWM Koornneef L : Fine Needle aspiration biopsy in orbital tumours. Br. J. Ophtalmol. 75 : 491-2, 1991.
24. Tolentino FI and Tablante NT : Cryotherapy of retinoblastoma, Arch Ophtalmol. 87 : 52-5, 1977.
25. Tsukahara I : A histopathological study on the prognosis and radiosensitivity of retinoblastoma. Arch. Ophtalmol. 63 : 1005, 1960.
26. Winter JB : The effect of photodynamic therapy on a retinoblastoma like tumour. Acta Ophtalmol. Supp. 197 : 68, 1990.
27. Zimmerman LE Sabin LH : Histological typing of tumours of the eye and its adnexa. World Health Organization, Genava, 1980.