

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

RETİNOBLASTOMLU HASTALARDA
SELEKTİF İNTRA-ARTERİYEL KEMOTERAPİ
UYGULAMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Onur GÜNDOĞDU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Baran ÖNAL

ANKARA
EYLÜL 2023

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

RETİNOBLASTOMLU HASTALARDA
SELEKTİF İNTRA-ARTERİYEL KEMOTERAPİ
UYGULAMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Onur GÜNDOĞDU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Baran ÖNAL

ANKARA
EYLÜL 2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	viii
GRAFİKLER.....	x
RESİMLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	4
2.3 Histopatoloji.....	5
2.4 Genetik	5
2.5 Oftalmik Arter Anatomi, Varyasyon ve Anastomozları.....	7
2.5.1 Oftalmik Arter (OA) Anatomisi.....	7

2.5.2 Oftalmik Arter Varyasyonları	10
2.5.3 Oftalmik Arter Anastomozları.....	12
2.6 Klinik Bulgular	13
2.7 Tanı.....	14
2.7.1 Görüntüleme Yöntemleri.....	15
2.7.1.1 RetCam.....	16
2.7.1.2 Fundus Florosein Anjiyografi	16
2.7.1.3 Ultrasonografi (USG)	16
2.7.1.4 Optik Koherens Tomografi	17
2.7.1.5 Bilgisayarlı Tomografi (BT)	17
2.7.1.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	18
2.8 Büyüme Paterni/Gelişim Tipleri	20
2.9 Evreleme-Sınıflandırma.....	21
2.10 Ayırıcı Tanı	22
2.11 Tedavi	23
2.11.1 Lazer Fotokoagülasyon.....	24

2.11.2 Transpupiller Termoterapi	24
2.11.3 Kriyoterapi.....	24
2.11.4 Radyoaktif Plak Tedavisi (Brakiterapi)	25
2.11.5 Eksternal Beam Radyoterapi (EBRT, Dışsal Radyoterapi)	25
2.11.6 Sistemik Kemoterapi (Kemoredüksiyon).....	26
2.11.7 Subtenon Kemoterapi	27
2.11.8 Subkonjonktival Kemoterapi	27
2.11.9 İntravitreal Kemoterapi.....	27
2.11.10 İntra-arteriyel Kemoterapi.....	28
2.11.10.1 İAK Tarihçesi	28
2.11.10.2 İAK’de Kullanılan İlaçlar ve Dozları	29
2.11.10.3 Tekniğin Avantaj ve Dezavantajları.....	30
2.11.11 Enükleasyon	31
2.11.12 Egzenterasyon	31
2.12 Regresyon Paterni	32
2.13 Trilateral Retinoblastom	32

3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1 Çalışma Protokolü.....	34
3.2 Teknik-Prosedür.....	35
3.3 İstatiksel Yöntem.....	36
4.BULGULAR	38
5.TARTIŞMA	54
6.SONUÇ.....	66
7.KAYNAKLAR.....	67
8.ÖZET.....	79
9.SUMMARY.....	81
10. ÖZGEÇMİŞ.....	83

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Erhan Turgut ILGIT, Prof. Dr. Emin Turgut TALI, Prof. Dr. Mehmet ARAÇ, Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA, Prof. Dr. Cem YÜCEL, Prof. Dr. Suna ÖZHAN OKTAR, Prof. Dr. Nil TOKGÖZ, Prof. Dr. Serap GÜLTEKİN, Prof. Dr. Gonca ERBAŞ, Prof. Dr. H. Koray KILIÇ, Prof. Dr. Murat UÇAR, Prof. Dr. M. Koray AKKAN, Doç. Dr. Emetullah CİNDİL, Doç. Dr. Mahi Nur CERİT, Doç. Dr. Halit N. ŞENDUR, Doç. Dr. Mustafa KAYA, Dr. Öğr. Üyesi A. Cenay KARABÖRK KILIÇ, Dr. Öğr. Üyesi Aydan AVDAN ASLAN, Dr. Öğr. Üyesi Fatih ÖNCÜ, Dr. Öğr. Üyesi Merve YAZOL, Öğr. Gör. Dr. Sevcihan KESEN ÖZBEK'e teşekkürü borç bilirim.

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tezimin hazırlanması aşamasında sağladığı destek için tez danışmanım Prof. Dr. A. Baran Önal'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması sürecinde yardım ve desteklerinden ötürü, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hatice Tuba ATALAY hocama,

Bugünlere gelmemi sağlayan, en zor zamanlarımda desteğini, sevgi, şefkat ve dualarını esirgemeyen, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur GÜNDOĞDU

KISALTMALAR

Rb : Retinoblastom

OA : Oftalmik arter

İKA : İnternal karotid arter

OMA : Orta meningeal arter

PKOM : Posterior komünikan arter

İMA : İnternal maksiller arter

BiO : Bioküler indirekt oftalmoskopi

İV : İntravenöz

BT : Bilgisayarlı Tomografi

USG : Ultrasonografi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

ICRB : International classification of retinoblastoma

PHPV : Persistan hiperplastik primer vitreus

İAK : İntra-arteriyel kemoterapi

EBRT : Eksternal beam radyoterapi

Min : Minumum

Maks : Maksimum

İVK : İntravenöz kemoterapi

KT : Kemoterapi

Mg : Miligram

Kg : Kilogram

IU : International unit

ml : Mililitre

Fr : French

Nm : Nanometre

Mhz : Megahertz

DSA : Digital Subtraction Anjiography

Preop : Operasyon öncesi

Postop : Operasyon sonrası

TABLÖLAR

Tablo 1. Eksternal Karotid Arter (EKA) İle OA Dallarını Arasındaki Anastomozlar	13
Tablo 2. Retinoblastomda Görülen Klinik Bulgular	14
Tablo 3. Reese-Ellsworth Sınıflandırması.....	21
Tablo 4. Uluslararası İntraoküler Retinoblastom Sınıflaması (ICRB)	22
Tablo 5. İntra-arteriyel Kemoterapi Ajanları ve Dozları.....	30
Tablo 6. Retinoblastomda Regresyon Paternleri	32
Tablo 7. Kullanılan Kemoterapötik Ajanlar	39
Tablo 8. Primer Grupta Glob Kurtarma Oranları	47
Tablo 9. Sekonder Grupta Glob Kurtarma Oranları.....	47
Tablo 10. İAK Uygulanan Hastaların Özellikleri	49
Tablo 11. Enükleasyon Durumuna Göre Bazı Niceliksel Parametrelerin Karşılaştırılması.....	50
Tablo 12. Enükleasyon Durumu İle Bazı Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi.....	51
Tablo 13. İAK Uygulanan Hastalarda Görülen Komplikasyonlar	53

Tablo 14. Gruplara Göre Glob Kurtarma Oranları.....	60
Tablo 15. 1998-2016 Yılları Arasında İAK İle İlgili Yayınlanan Çalışmalar.....	62
Tablo 16. 1998-2016 Yılları Arasında İAK İle İlgili Yayınlanan Çalışmalar-Devamı	63



GRAFİKLER

Grafik 1. Primer ve sekonder gruptaki hastaların ICRB'ye göre sınıflaması. 45

Grafik 2. Glob kurtarma Kaplan-Meier analizi. 52



RESİMLER

Resim 1. Matsumura sınıflaması [38]	10
Resim 2. Sağ gözü opere bilateral Rb'li hastada sol bulbus okuli posteriorunda BT'de kalsifik kitle görünümü.....	18
Resim 3. Bilateral Rb'li olguda T2 aksiyal (sol) ve postkontrast yağ baskılı T1 aksiyal (sağ) MR görüntülerinde İAK öncesi (üst) izlenen tümör boyutlarında İAK sonrası (alt) belirgin gerileme.....	20
Resim 4. Sağ gözde Rb tanılı hastada OA'nın selektif kateterizasyonu sonrası İAK uygulaması. Sağ İKA enjeksiyonu ile sağ OA'nın (ok) selektif olmayan görüntülenmesi (A). 5 Fr tanısal kateter içerisinden 1.5 Fr mikrokaterin OA ostiumuna iletilmesi (ok başı) (B). OA'dan yapılan selektif DSA ile OA dallarının ve koroidal blush'ın (uzun oklar) görüntülenmesi (C,D).....	40
Resim 5. Sağ gözde Rb tanılı hastada EKA anastomozu ile selektif İAK uygulanması. Sağ İKA DSA'sında oftalmik arterin sadece proksimal kesimi izleniyor (oklar) (A). Sağ EKA DSA'sında orbita düzeyinde belli belirsiz kollateraller dikkati çekiyor (kalın ok) (B). İMA'nın sphenoplatin arter dalının mikrokaterizasyonu (ok başı) ile elde olunan görüntülerde OA'nın retrograd olarak (kesikli ok) sphenoplatin arter anastomozları aracılığı ile dolduğu ve koroidal blush'ın bu yolla sağlandığı dikkati çekiyor (oklar) (D, E). 7. seansta	

OA'nın görüntülenebilir hale geldiği ve koroidal blush'ı sağladığı dikkati çekiyor (F, G). OA'nın selektif kateterizasyonu ile (ok başı) İAK uygulanıyor (H). 42

Resim 6. Sol gözde Rb tanılı hastada EKA anastomoz ile selektif İAK uygulanması. İKA DSA'sında oftalmik arterin sadece ostiumu seçilebiliyor (uzun ok) (A). EKA enjeksiyonunda OMA lokalizasyonunda kollateraller dikkati çekiyor (kısa oklar) (B). OMA'nın selektif mikrokaterizasyonu sonrası elde olunan görüntülerde OA'nın retrograd olarak dolduğu (ok başı) ve koroidal blush izleniyor (kalın ok) (C, D). 5. seansta selektif İAK sırasında EKA kollateralleri regrese olurken OA'nın İKA aracılığı ile yeniden dolmaya başladığı (eğri ok) ve koroidal blush (oklar) dikkati çekiyor (E, F, G). 44

Resim 7. 27 aylık ICRB Grup D Rb ile takip edilen olguda İAK öncesi (A) ve sonrası (B) T2 koronal MR görüntüleri ile İAK öncesi (C) ve sonrası (D) RetCam görüntüleri. İlk İAK seansı sonrası 1. ay kontrolünde tip 3 regresyon paterni gösteren tümör (D). 46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Retinoblastom (Rb) öncül retinal hücrelerden köken alan, çocukluk çağında en sık görülen ve tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilen bir göz içi tümördür. Çocukluk çağı malignitelerinin %3-4'ünü oluşturmaktadır [1].

ABD gibi gelişmiş ülkelerde sağ kalım oranları %100'e yaklaşırken, bu oran Hindistan'da %48, Afrika'da %20-46'ya düşmekte ve Rb sebebiyle dünya genelinde bir yılda yaklaşık 4000 ölüm gerçekleştiği tahmin edilmektedir [2].

Rb kalıtsal veya sporadik olabilir. Sporadik vakalar genellikle unilateral tümör ve ileri yaş ile kalıtsal vakalar ise daha genç yaş ve bilateral tümör ile kendini göstermektedir. Bilateral vakaların tamamı kalıtsal olurken unilateral vakaların küçük bir kısmı kalıtsal olarak görülmektedir. En sık görülen belirtiler şaşılık (%20) ve lökokoridir (%56) [3]. Rb'de tedavi hastanın yaşı, hastalığın lateralitesi, evresi ve etkilenen gözdeki görme potansiyeli gibi unsurlar dikkate alınarak planlanmaktadır. Tedavideki temel amaç sağ kalım olup glob ve görme fonksiyonlarının korunması ise ikinci sırada gelmektedir. Kür oranını arttırmak ve morbiditeyi azaltmak amacıyla son 10 yılda kemoterapötik ilaçların göze doğrudan ya da besleyici arterler yoluyla iletildiği lokal tedavilere yönelim olmuştur [4].

Sistemik ve intra-arteriyel kemoterapi (İAK), günümüzde Rb tedavisinde tüm dünyada en sık kullanılan tedavi seçenekleridir.

Selektif İAK son yıllarda yaygınlaşmış bir tedavi yöntemidir. İntravenöz kemoterapi (İVK) ile karşılaştırıldığında, sistemik yan etkilerinin daha az ve tümöre ulaşan kemoterapötik ajanın daha yüksek konsantrasyonlarda olması bu yöntemin dünya genelinde tercih edilme sebeplerindendir.

Bu tez çalışmamızda amacımız Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde retinoblastomlu hastalarda İAK tedavisinin uygulanır hale getirilmesi, tedaviyi etkin kılacak ve komplikasyonları en aza indirecek şekilde yöntemin girişimsel radyolojik tekniğinin yerleştirilmesi ve ilgili hasta grubunda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Rb'nin bir tümör vakası olarak ilk bildirimi Peter Pawius tarafından 1597 yılında yapılmıştır [5].

Klinik bir antite olarak ise retinoblastom ilk kez 1809 yılında İskoç cerrah James Wardrop tarafından primer retina kaynaklı tümör olarak tanımlanmıştır. Wardrop yapmış olduğu çalışmalarla tümörün ekstraoküler dokulara yayıldığını tespit etmiş ve enükleasyon yapılarak bu hastaların yaşamına devam edebileceği düşüncesini ilk defa dile getiren bilim insanı olmuştur [6].

Verhoeff başta olmak üzere birçok yazar 1922 yılında tümörün retina kaynaklı immatur embriyonik hücrelerden oluştuğunu saptamış ve Amerikan Oftalmoloji Cemiyeti tarafından 1926 yılında bugün kullanmakta olduğumuz retinoblastom ismi kabul edilmiştir [7].

Rb tedavisinde kemoterapi 1996 yılında kullanılmaya başlanmış olup, sistemik ve lokal tedavilerin beraber kullanılması sonucunda tedavinin daha başarılı olduğu saptanmıştır [8]. Rb tedavisinde radyoterapi ise Hilgartner tarafından ilk kez çift taraflı tutulumu olan olguda deneysel amaçlı uygulanmıştır [9].

Yamane ve Abramson'un geliştirmiş olduğu İAK tekniği ile sistemik kemoterapiye bağlı gelişebilecek malignensi ve infertilite gibi yan etkilerden kurtulma sağlanmıştır [10, 11].

Günümüzde tümörün moleküler yapısının anlaşılması ve hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin geliştirilmiş olması sayesinde mortalite ve morbidite oranlarında azalma sağlanmıştır.

2.2 Epidemiyoloji

Rb, öncül retinal hücrelerden köken alan ve çocukluk çağında en sık görülen göz içi tümörüdür. Çocukluk çağı malignitelerinin %3-4'ünü oluşturmaktadır [1]. Dünya genelinde her 15,000 – 20,000 canlı doğumda 1 saptanmakta ve yıllık tahmini insidansı 9000 vaka olarak hesaplanmaktadır. Asya ve Afrika gibi yüksek doğum oranlarının görüldüğü kıtalarda daha fazla hastalık yükü kaydedilmektedir [12].

Rb'de ırk, cinsiyet, sağ veya sol göz tutulumu açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır [13, 14]. Rb vakalarının %30-40'ı bilateral, %60-70'i unilateral olarak görülmektedir [13].

Rb otozomal dominant (%40) kalıtım gösterebilir veya sporadik (%60) olarak gelişebilir. Kalıtsal olan Rb'de ortalama tanı yaşı 12 ay, sporadik olan vakalarda ise 24 aydır. Olguların %80'i 4 yaşın altındadır [14].

Rb tedavi edilmezse semptomların ortaya çıkışından kısa bir süre sonra ölümle sonuçlanmaktadır.

2.3 Histopatoloji

Rb nöroektoderm kökenli retinoblastlardan gelişmektedir. Histopatolojik olarak incelendiğinde kesitlerde retinanın bir kısmına veya tümüne yayılan, bir ya da birkaç tümör odağı saptanabilmektedir. Tümör hücreleri bazofilik nukleusları ve küçük bir sitoplazmaya sahip yuvarlak hücrelerle karakterizedir. Nekroz, yüksek sitoplazmik oran ve bol mitoz – apoptoz tümörün diğer özellikleridir [15-17].

Histopatolojik olarak tanımlanan Flexner-Wintersteiner rozetleri Rb'ye özgü yapılardır. Halkasal dizilmiş ve santralinde boşluk (lümen) bulunan bir dizi hücre grubundan oluşmaktadır. Rozeti oluşturan hücre çekirdekleri lümeninden uzakta yer almaktadır. Homer-Wright rozetleri ise tüm nöroektoderm kökenli tümörlerde bulunabilen Rb'ye has olmayan yapılardır. Homer-Wright rozetlerinin santralinde Flexner -Wintersteiner rozetlerinin aksine lümen yerine nörofibriler bir ağ yer almaktadır. Tümörde rozetlere kıyasla daha iyi bir diferansiyasyon olduğunu gösteren, az mitoz ve nekroz içeren bir buket çiçeği andıran flöret denilen alanlar yer alabilmektedir. Rb regresyonu sonrasında oluşan retinositomda fazla sayıda flöret, fotoreseptör benzeri iyi diferansiye hücreler ve kalsifik alanlar bulunurken mitoz ve nekroz yoktur [15-17].

2.4 Genetik

Rb1 geni 13. kromozom 13q14 kolunda yerleşim gösteren bir tümör supressör gendir. Rb1 geni hücre siklus düzenleyici görevde olup mitoz bölünme için gerekli ATP ve proteinlerin sentezlendiği G1 fazından, DNA'nın sentezlendiği

S fazına geçişi inhiye etmektedir. Siklin-siklin bağımlı kinaz kompleksi tarafından fosforilasyon gerçekleştiğinde Rb proteini, bir transkripsiyon faktörü olan E2F'den ayrılmakta ve bu sayede transkripsiyon devam etmektedir. Rb1 geni mutasyonu sonucunda Rb proteini yapısında değişiklik ya da kayıp olduğunda E2F aktivitesi sonucunda kontrolsüz mitotik aktivite görölmektedir.

Knudson'un 'çift vuruş' hipotezine göre Rb1 geninin anne ve babadan gelen her iki allelindeki mutasyon sonucu oluşan fonksiyon kaybı hastalığı oluşturmaktadır. Tek allelde oluşan ilk mutasyon (M0) Rb'ye zemin oluşturmakta, ikinci alleldeki mutasyon (M1) ise Rb oluşumunda temel rol oynamaktadır. Rb1 geninin resesif özellikte olmasından dolayı tümör oluşabilmesi için 13q14 lokalizasyonundaki genin her iki kopyasında mutasyon, kayıp veya inaktivasyon gelişmelidir [18].

Rb'de iki klinik form yer almakta olup bunlar; vakaların yaklaşık %40'ında görölen multifokal ve bilateral hastalıkla ilişkili olan herediter form ve yaklaşık %60'ında görölen unifokal ve unilaterale hastalıkla ilişkili olan nonherediter formdur. Herediter form Rb1 genindeki germline mutasyon, nonherediter form ise sporadik mutasyonlar sonucunda görölmektedir. Bilateral vakaların tamamı ve unilaterale vakaların %10'u germline, kalanı ise sporadik mutasyon sonucunda oluşmaktadır [19, 20].

Rb1 gen penetrasyonu %90 olması sebebiyle germline mutasyonu olan vakalarda kardeş veya çocukta hastalık görölme oranı %45'tir. Sporadik olgularda

bu oran %1-2'dir. Rb tanısı almış çocuklarda periferik kan ve enükleasyon gerçekleşmiş ise tümör dokusunda gen mutasyonu bakılmalıdır. Rb1 gen mutasyonu mevcut ise ebeveynlerde gen mutasyonu kontrol edilmelidir. Anne ve babada mutasyon saptanırsa tümör germinal mutasyon ile geçiş göstermektedir. Anne ya da babada mutasyon saptanmaması intrauterin dönemde veya doğumdan hemen sonra germline mutasyonu oluştuğunu göstermektedir. Mutasyon hastanın tümör dokusunda saptanmış ancak periferik kanda saptanmamış ise mutasyonun retinal hücrelerde oluştuğunu dolayısıyla sporadik bir mutasyonu işaret etmektedir. [19].

Mutasyonu taşıyıcı ailelerin in-vitro fertilizasyon ve pre-implantasyon genetik tanı yöntemiyle sağlıklı çocuk sahibi olabilecekleri bildirilmiştir [21].

Rb1 gen mutasyonuna sahip kişilerde sekonder kanser gelişme riski yüksek olup gen analizine göre tedavi yaklaşımları bu riski azaltma açısından önem arz etmektedir.

2.5 Oftalmik Arter Anatomi, Varyasyon ve Anastomozları

2.5.1 Oftalmik Arter (OA) Anatomisi

Orbita oldukça karmaşık bir vasküler anatomiye sahiptir ve kişiden kişiye farklılık gösterebilmektedir [22].

Orbita ve yapılarının kanlanması sağlayan temel arter internal karotid arterin (İKA) ilk dalı olan oftalmik arterdir. OA çapı 0,7 mm-1,8 mm'dir [23-26].

OA optik kanal aracılığı ile orbitaya girmekte, İKA'nın supraklinoid segmentinden ekstrakavernozal olarak köken almaktadır. Ancak literatürde birçok varyasyon tanımlanmıştır. OA çoğunlukla İKA'nın anterior genu anteromedialinden (%57), daha az sıklıkla süperomedialinden (%35) veya anterosüperiorundan (%1) köken almaktadır [26].

OA'nın görme açısından en önemli dalları santral retinal arter ve posterior silier arterdir.

Santral retinal arter %77,5 olguda OA'nın ilk dalıdır. Optik siniri bulbusun 6,4-15,2 mm posteriorundan penetre edip optik sinir durası içerisinde retinaya doğru ilerlemektedir. Uzunluğu 7-20 mm, çapı ise 0,1-0,6 mm arasında değişkenlik göstermektedir. Retinaya girdikten sonra, temporal ve nazal dallara ayrılan süperior ve inferior olmak üzere iki dala ayrılır. Bu dallar florosein fundus anjiyografisinde görülebilmektedir [22, 27-30]. Retinal arterler aralarında anastomoz olmayan terminal arter özelliği taşıması sebebiyle görmede çok önemli role sahiptir. Santral retinal arter oklüzyonu 1-8/100,000 insidansı ile monooküler görme kaybından sorumlu önemli bir patolojidir. Bu vakaların %75'inde etiolojide genellikle karotid arter veya kalpte oluşan emboli yer almaktadır. Oklüzyonun en sık gerçekleştiği santral retinal arter segmenti ise durayı deldiği en dar yeridir [31]. Lateral veya medial posterior silier arterden kaynaklanan silioretinal arterler, santral retinal arter tıkanıklığında fayda sağlayan anatomik varyasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Silioretinal arterler insanların %6-32'sinde bulunur ve %14-18'inde çift taraflıdır. Genellikle retinanın temporal yarısını beslerler. Ayrıca

silioretinal arterler nadiren de olsa santral retinal arter dalları ile anastomoz oluşturabilir ve bu durumda tüm retinayı beslerler [32-34].

OA karmaşık embriyolojik gelişime sahip kraniyofasiyal arter olarak kabul edilebilir. Bu karmaşıklık birçok faktöre bağlıdır. Birincisi ve en önemlisi, çeşitli embriyolojik adımlar hakkındaki bilgi eksikliği; ikincisi ise üç farklı embriyolojik sistemin (primitif internal karotid arter, stapediaal arter ve faringeal arter sistemleri) etkisidir [35].

OA orbitaya optik kanaldan geçerek girmekte ve genellikle optik sinir inferolateralinde, okülomotor ve abduşens sinirin ise medialinde seyretmektedir. Orbita içerisinde ilerledikten sonra %85 oranında optik sinir üzerinde, %15 oranında ise optik siniri alttan çaprazlayarak optik sinir medialine geçmektedir. Oftalmik arter orbita medial kenarı boyunca seyrederek üst göz kapağı medial ucunda supratrokleal ve dorsal nazal arter dallarına ayrılarak sonlanmaktadır [36].

Hayreh ve Dass'a göre [26], olguların %83,6'sında duranın üzerinden orijin alır ve intradural seyir izler, %6,6'sında duranın hemen üzerinde, %10'unda duranın altından orijin alır ve tamamen veya kısmen ekstradural seyir izler.

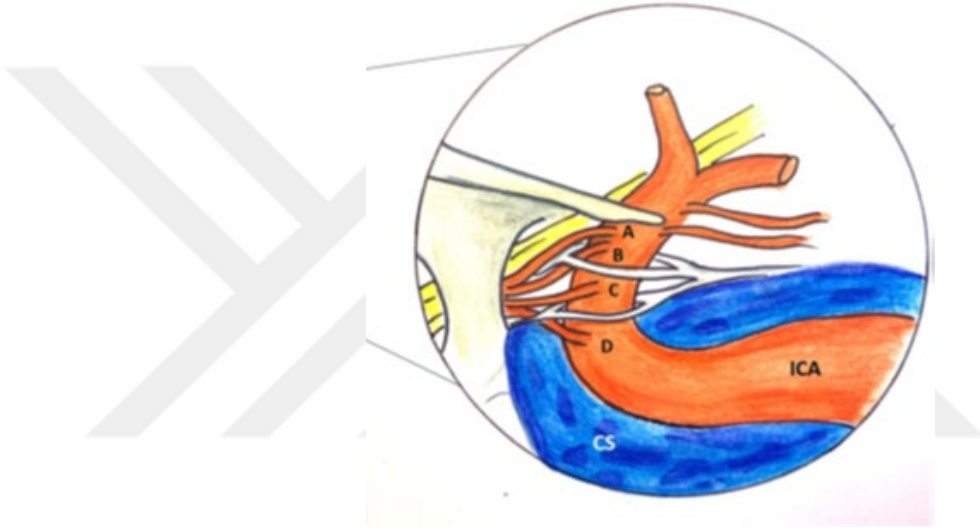
Matsumura ve ark. [37] oftalmik arteri orijin düzeyine göre 4 sınıfa ayırmıştır;

Tip A, OA orijini kavernöz sinüs çatısı üzerinde ancak distal intradural (%4,7)

Tip B, OA orijini her zaman distal intradural fakat kavernöz sinüs çatısı içerisinde (%54,7)

Tip C, OA orijini kavernöz sinüs çatısı altında (%26,6)

Tip D, OA orijini intrakavernozal (%14,1)



Resim 1. Matsumura sınıflaması [38]

2.5.2 Oftalmik Arter Varyasyonları

En sık görülen OA varyasyonu orta meningeal arterden (OMA) köken alması veya OMA ile ortak bir kökten ayrılmasıdır [38].

1. İntrakavernöz İKA kökenli OA; Hayreh [26]'in kadavra serisinde, OA'nın intrakavernöz kökenli olduğu hiçbir durum gözlenmemiştir. İntrakavernöz kökenli OA, insidansı %0,4 olarak bildirilen nadir bir

varyasyondur [39]. Bu varyasyon ilk kez 1965 yılında Dilenge [40] tarafından ve sonrasında ise az sayıda olgu raporu ile yayınlanmıştır [41-45].

2. İKA'dan köken alan çift OA; Çift OA çok nadir bulunan bir varyasyondur ve insidansının %0,2 civarında olduğu tahmin edilmektedir [39]. Literatürde yalnızca birkaç vakada rapor edilmiştir [46].
3. OMA orijinli OA; İnsidansı %1,4-2,5 arasındadır [39, 47]. Bu anatomik varyasyonda, santral retinal arterin suprakavernozal İKA'dan köken aldığı ancak birkaç olguda OMA'dan da kaynaklandığı gösterilmiştir [40]. Bazen OA'nın lakrimal dalı atrofik ya da hipoplazik olur ve lakrimal arterin beslediği bölgeler orta meningeal arter tarafından beslenir. Nadiren geniş bir intraorbital bölge OMA tarafından beslenebilir, hatta OMA'nın orbitanın dominant veya tek besleyici kaynağı olduğu olgular da mevcuttur [48]. Anjiogramların %1'inde ise OMA'nın oftalmik arterden köken aldığı gösterilmiştir [49].
4. Diğer varyasyonlar; Birkaç olguda OA'nın ön ve orta serebral arterden köken aldığı gösterilmiştir [50]. İki olguda oftalmik arterin posterior komünikan arterden (PKOM), üç olguda ise baziler arterden köken aldığı gösterilmiştir [51, 52].

2.5.3 Oftalmik Arter Anastomozları

OA, oklüzyon durumunda koruyucu etki gösteren zengin bir anastomoz ağına sahiptir. Sistemik vasküler hastalığı olmayan vakalarda OA'nın akut proksimal oklüzyonunda %90 görme korunmaktadır [29].

Anastomoz ağı derin ve yüzeysel olmak üzere ikiye ayrılır (Tablo 1).

Derin anastomoz ağı, internal maksiller arter (İMA) ile OA arasındadır. Bunlardan en önemlisi ise OMA ile OA arasında olanıdır. Daha az klinik öneme sahip olan diğer anastomozlar ise anterior derin temporal arter ile lakrimal arter ve internal maksiller arterin infraorbital dalı ile OA'nın inferior palpebral dalı arasındadır [53].

Yüzeysel anastomoz ağı ise dorsal nazal arter, fasiyal arterin anguler dalı ile yüzeysel temporal arter ve frontal arteri içermektedir [53].

Tablo 1. Eksternal Karotid Arter (EKA) İle OA Dalları Arasındaki Anastomozlar

Eksternal karotid arter dalları			Oftalmik arter dalları
Fasiyal arter	lateral nazal arter	↔	dorsal nazal arter
	angular arter	↔	
İnternal maksiller arter	orta meningeal arter	↔	lakrimal arter
	anterior derin temporal arter	↔	anterior ethmoidal arter
	sfenopalatin arter	↔	posterior ethmoidal arter
	infraorbital arter	↔	dorsal nazal arter
		↔	palpebral arter
		↔	muskuler arter
		↔	lakrimal arter
Yüzeyel temporal arter	transvers fasiyal arter	↔	lakrimal arter
	yüzeyel temporal arter zigomatik dalı	↔	lakrimal arter
	yüzeyel temporal arter frontal dalı	↔	palpebral arter
		↔	supraorbital arter
		↔	supratroklear arter

2.6 Klinik Bulgular

Rb'de en sık başvuru şikayeti genellikle aile tarafından flaş kullanılarak çekilen fotoğraflarda farkedilen ve lökokori olarak adlandırılan pupilladaki beyaz renk değişikliğidir. Lökokori sıklıkla tümörün büyük boyutlara ulaşması (makulada en az 3-4 papilla çapı boyutlara ulaşması veya periferik yerleşim gösteren bir lezyon ise daha büyük boyutta olması) veya retina dekolmanına neden olması sonucunda gelişir. Arka kutupta yerleşim gösteren bir tümörde her yöne bakış pozisyonunda lökokori görülebilirken diğer kadrantlarda yerleşen tümörlerde ise lezyonun bulunduğu yöne doğru bakış pozisyonunda seçilebilmektedir [54]. Lökokori Rb'ye özgü bir bulgu olmayıp katarakt, Coats hastalığı, persistan hiperplastik primer

vitreus (PHPV), prematüre retinopatisi gibi çeşitli patolojilerde de görülebilir [55]. Diğer klinik bulgular ise genellikle ileri evre tümör ile ilişkilidir. Çift taraflı tümörlerde görme azlığı ve tümörün neden olduğu neovaskülarizasyon sonucunda oluşan heterokromi ile rubeosis iridis gibi bulgular görülebilmektedir (Tablo 2) [3].

2.7 Tanı

Çocukluk çağı malignitelerinin çoğundan farklı olarak, Rb tanısı biyopsi ile değil klinik değerlendirme ile konulmaktadır. Biyopsi tümörün yayılımına sebep olabileceğinden kontrendikedir [56].

Rb tanısı klinik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle konmaktadır. Detaylı anamnez tanıda önemli rol oynamaktadır. Ailede göz içi kanserinin olup olmadığı, sistemik hastalıkların varlığı, doğum haftası, belirtilerin başlangıç zamanı ve süresi sorgulanmalıdır.

Tablo 2. Retinoblastomda Görülen Klinik Bulgular

Klinik Bulgu	%
Lökokori	56
Şaşılık	20
Kırmızı göz	7
Görme kaybı	5
Aseptomatik	3
Orbital sellülit	3
Unilateral midriazis	2
Heterokromia iridis	1
Hifema	1
Nistagmus	0,5
Diğer	1,5

Çocuğun yaşına bağlı olarak tam bir görme muayenesi, ışık fiksasyonu ve obje takibi yapılabilir. Biyomikroskop ile muayane hasta yaşı dolayısıyla güç olmakla birlikte gerektiğinde genel anestezi altında yapılır.

Biyomikroskop ile ön segment değerlendirmesi yapılmaktadır. Biyomikroskop değerlendirmesi sırasında ön kamarada tohum varlığı, ön kamara invazyonu, hifema, psödohipopiyon veya iris neovaskülarizasyonu olup olmadığı saptanır.

Her iki gözde genel anestezi altında Schiötz, Perkins veya Tonopen ile göz içi basıncı ölçülmeli ve kornea çapı sekonder glokom gelişimi açısından değerlendirilmelidir.

Arka segment değerlendirmesi ise oftalmoskopi ile yapılmaktadır. Binoküler indirekt oftalmoskopi (BİO) muayenesi Rb tanısında temel basamaktır. Unilateral ya da bilateral gözde, tek veya birden fazla odakta bulunabilmesi sebebiyle tüm retinanın 360 derece taranması gerekmektedir. BİO ile tümörün sayı, yerleşim, kalınlık, çap, optik disk ve foveaya uzaklığı, tümör tohumlarının varlığı saptanıp kaydedilir.

2.7.1 Görüntüleme Yöntemleri

Retinoblastom tanısı genellikle indirekt oftalmoskop ile konulur ancak bazı zor vakalar ile indirekt oftalmoskop kullanımının mümkün olmadığı olgularda ve ekstraoküler yayılımın veya eşlik eden serebral lezyonların varlığını saptamak amacıyla görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır [57].

2.7.1.1 RetCam

RetCam geniş açılı bir kamera olup pediatrik yaş grubunda fundus görüntülenmesini sağlamaktadır. Yüksek çözünürlüklü, geniş açılı fotoğraflar elde ederek, skleral depresyon ile retinanın ora serrataya kadar görüntülenmesini sağlar. Bulguların takip ve belgelenmesinde önemlidir.

2.7.1.2 Fundus Florosein Anjiyografi

RetCam kamerasına geçirilen bir filtre yardımıyla Rb'li çocuklarda uygulanabilmektedir. Retinal vasküler ağda kan akışının doğrudan görüntülenmesini sağlamak için intravenöz (İV) sodyum floresein boyası kullanılır. Bu boya mavi ışıkla (465-490nm) uyarıldıktan sonra yeşil ışık (520-530nm) yayar. İris neovaskülarizasyonu, tümörle ilişkili dilate retinal damarlar, intrinsik tümör vaskülarizasyonu, venöz kaçak ve mikrovasküler değişiklikler hakkında bilgi vermektedir [58]. Rb'de arteriyel evrede geniş tortiyöz besleyici damarlar, erken venöz evrede tümör içindeki ince vasküler yapılar, geç dönemde ise vitreusa doğru boya sızıntısı görülmektedir [59].

2.7.1.3 Ultrasonografi (USG)

USG, noninvaziv ve gerçekleştirilmesi nispeten kolay ve ucuz olan bir yöntemdir. Tümör boyutlarını, özelliğini ve vitreus tohumlarını tespit etmede yardımcıdır. Bu incelemeler genellikle 10 Mhz yüksek frekanslı bir proba gerçekleştirilir. Rb, sonografik değerlendirmede düzensiz şekilli, kistik ve solid alanlar barındıran, heterojen iç yapıda, kalsifikasyonlar içeren kitle lezyonu olarak

görülmektedir. Kalsifikasyonların görülmesi ayırıcı tanı açısından önemlidir [59].

USG ayrıca hasta takibinde önemli rol oynamaktadır.

2.7.1.4 Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografi göz içi tümörü olan hastalarda makulanın değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Retinanın yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntüsünü sağlamak için düşük koherensli (eşevrelilik) ışık kullanılır. 10 mikron kadar küçük ayrıntıları gösterir ve klinik olarak tespiti zor tümörlerin tanısına olanak sağlar [60].

2.7.1.5 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT, kalsifikasyon saptanmasında USG'den daha duyarlıdır [61]. Rb, BT'de kontrast tutan ve >%90 kalsifikasyon içeren kitle lezyonu olarak görülür. Ekstraoküler yayılım, eşlik eden pineal-parasellar bölge tümörleri, metastazlar da BT'de tespit edilebilirler fakat özellikle germline Rb1 mutasyon şüphesi taşıyan çift taraflı vakalarda radyasyon maruziyetine bağlı gelişebilecek ikincil tümörlere engel olmak için zorunlu durumlar dışında kullanılmamalıdır [56].



Resim 2. Sağ gözü opere bilateral Rb'li hastada sol bulbus okuli posteriorunda BT'de kalsifik kitle görünümü.

2.7.1.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

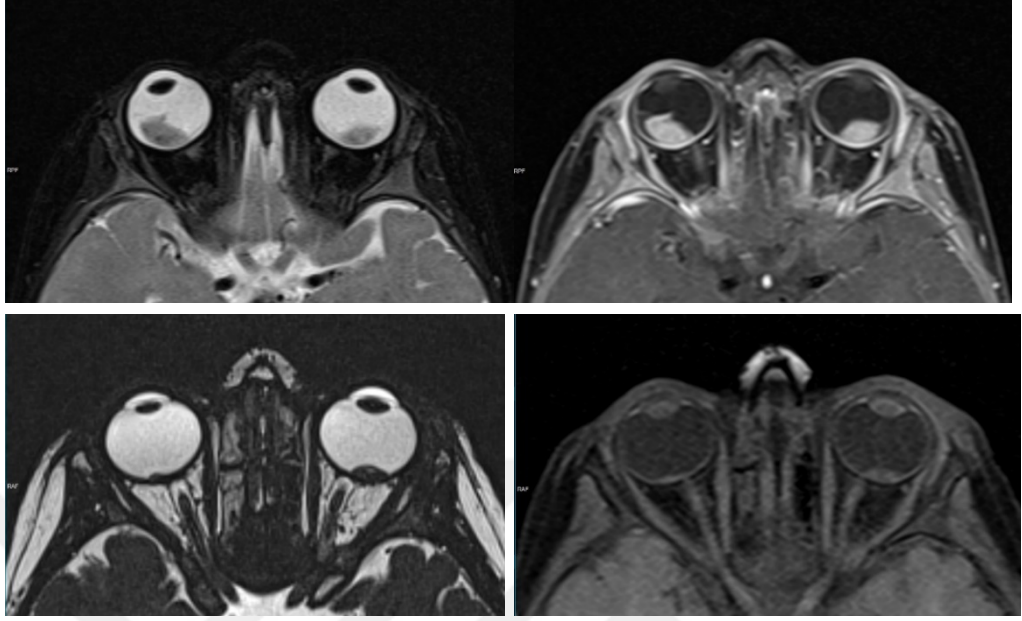
MRG, iyonizan radyasyon kullanmadan anatomik görüntüleme elde etmek için güçlü manyetik alanlar ve manyetik alan gradyanları kullanan bir görüntüleme yöntemidir. MRG yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle Rb'nin ekstraoküler yayılımının değerlendirilmesi açısından tercih edilir. Enükleasyon öncesi değerlendirmede, optik sinir, koroidal ve skleral invazyonu gösterme açısından son derece önemlidir ve neredeyse tüm Rb'li olgularda değerlendirmenin bir parçası olarak kullanılır (Resim 3) [62].

Rb, T1 ağırlıklı görüntülerde komşu vitreusa kıyasla nispeten hiperintens olarak görülür. Ayrıca kalsifikasyon içeren alanlar T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde

sinyalsiz alanlar olarak izlenir. Eşlik eden retina dekolmanı ise kontrast tutmayan T1 ve T2 hiperintens alanlar şeklinde görülür.

MRG'de koroidal invazyon tanımlanması hastalığın prognozunda önemlidir. İnvazyonun şiddeti mortalite oranını %24-65'e kadar artırarak prognozu değiştirir [63]. Masif koroidal invazyon (3 mm ve üzeri) yüksek metastatik risk ile ilişkilidir.

Ekstraoküler Rb yayılımında değerlendirilmesi gereken en önemli yapı optik sinirdir. Rb'de optik sinirin tutulumu hastalığın prognozunu ve yönetimini değiştirir. Optik sinir invazyonu olmaksızın Rb'nin genel mortalite oranı %10'dur. Optik sinirin invazyonu, lamina kribrosaya ulaşırsa mortalite %15'e kadar yükselebilir. Ayrıca, invazyon lamina kribrosanın posteriorunda ise mortalite %44'e kadar yükselir. Bu durum, Rb olgularında MRG ile optik sinir değerlendirmesini önemli kılmaktadır. MRG'de, etkilenen optik sinir ve onu çevreleyen alanlar kalınlaşmış ve düzensiz görünmektedir [64]. Optik sinirdeki santral retinal arterin glob-sinir bileşkesindeki normal noktasal kontrastlanması (double dot) tümör invazyonu ile karıştırılmamalıdır. Ayrıca intraoküler basınç artışı sebebiyle lamina kribrosanın posterior taşması optik sinir invazyonunu taklit edebilmektedir.



Resim 3. Bilateral Rb’li olguda T2 aksiyal (sol) ve postkontrast yağ baskılı T1 aksiyal (sağ) MR görüntülerinde İAK öncesi (üst) izlenen tümör boyutlarında İAK sonrası (alt) belirgin gerileme.

2.8 Büyüme Paterni/Gelişim Tipleri

Rb’de ekzofitik, endofitik, diffüz infiltran ve spontan regresyon olmak üzere 4 klinik büyüme paterni gösterilmiştir. Ekzofitik Rb’de tümör subretinal alana doğru büyür. Retina dekolmanına yol açarak diğer dekolman nedenleri ile karışabilir. Endofitik Rb’ler ise vitreusa doğru büyüyerek vitreus tohumlarına neden olabilir. İlerlemiş endofitik büyüme paternine sahip tümörler tohumların ön kamaraya geçmesi sonucunda inflamatuvar patolojiler ile karışabilir. Diffüz infiltran gelişim gösteren Rb’lerde kitle formasyonu ve kalsifikasyon saptanmaz. Diğer tiplere göre ileri yaşta (4 yaş üzeri) görülür ve sıklıkla tek taraflıdır [65]. Spontan regrese Rb’ler ise semptom vermeden spontan regresyon gösteren tümörü ifade

etmektedir ve vakaların %5'inden azında görülür. Flöret adı verilen histopatolojik yapıları içerirler [66].

2.9 Evreleme-Sınıflandırma

Tümörün doğru sınıflandırılması uygun tedavinin seçilmesi, tedavi yanıtı ve prognozu öngörme açısından son derece önemlidir. Bu amaçla ilk sınıflandırma sistemi 1960'larda Reese ve Ellsworth tarafından eksternal ışın radyoterapisini takiben gözün kurtarılma şansını tahmin etmek için yapılmıştır. Reese-Ellsworth sınıflandırması tümörün konumuna, multifokalitesine ve büyüklüğüne dayanmaktadır (Tablo 3) [67]. Günümüzde ise 2003 yılında oluşturulan Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması (International Classification of Retinoblastoma / ICRB) kullanılmaktadır. Rb'li gözler tümörün büyüklüğü, lokalizasyonu ve tümör tohumlarının yaygınlığına göre sınıflandırılmış olup Grup A erken, Grup E ise ileri evre hastalığı göstermektedir (Tablo 4) [68].

Tablo 3. Reese-Ellsworth Sınıflandırması

Grup 1:	1a: Ekvator veya gerisinde 4 disk çapından küçük tümör 1b: Ekvator veya gerisinde birden fazla 4 disk çapından küçük tümör
Grup 2:	2a: Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında tümör 2b: Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında birden fazla tümör
Grup 3:	3a: Ekvatorun önünde herhangi bir büyüklükte bir tümör 3b: Ekvatorun gerisinde 10 disk çapından büyük tümör
Grup 4:	4a: Bazıları 10 disk çapından büyük çok sayıda tümör 4b: Ora serrataya uzanan herhangi bir tümör
Grup 5:	5a: Retinanın yarısından fazlasını tutan tümörler 5b: Vitreus tohumlanması

Tablo 4. Uluslararası İntraoküler Retinoblastom Sınıflaması (ICRB)

Grup A	Küçük tümörler: Rb taban çapı < 3 mm
Grup B	Büyük tümörler: Rb taban çapı > 3 mm Makula: Makulayı tutan Rb (foveolaya < 3 mm) Jukstapapiller: Optik diske yakın Rb (optik diske ≤1.5 mm) Retina altı sıvı: Rb çevresinde (tümörden ≤3 mm) retina altı sıvı
Grup C	Lokal tümör yayılımı (tümörden < 3 mm retina altı ve/veya vitreus tümör tohumları)
Grup D	Diffüz tümör yayılımı (tümörden >3 mm retina altı ve/veya vitreus tümör tohumları)
Grup E	Yaygın Rb (Globun %50'sinden fazlasını dolduran tümörler, neovasküler glokom, yoğun göz içi kanaması, yoğun tümör nekrozuna bağlı aseptik orbita sellülit, fitizis bulbi, tümörün lens gerisine kadar büyümüş olması, ön segmentte tümör tohumları, lamina kribrosayı aşan optik sinir tutulumu, koroid, sklera ve orbita invazyonu ve diffüz infiltran Rb)

2.10 Ayırıcı Tanı

Rb'yi taklit eden birçok patoloji bulunmakta olup psödoretinoblastom olarak adlandırılırlar. Ayırıcı tanıda akılda bulundurulması gereken en önemli taklitçiler 1 yaşına kadar PHPV iken 1 yaş üzerinde Coats hastalığıdır [69]. Radyolojik olarak mikroftalmus, kalsifikasyonun eşlik etmemesi ve tipik 'martini bardağı' görüntüsü PHPV'nin, yüksek proteinöz içeriğe bağlı T1 ve T2 hiperintensitesi, ileri evre vakalar dışında kontrast madde enjeksiyonu sonrasında kontrastlanan kitle görüntüsünün olmaması ise Coats hastalığının özelliklerindendir [55].

Ayrıca oküler toksokariyazis, endoftalmit, koroidal hemanjiom, medulloepitelyoma, gliomöroma, posterior kolobom gibi birçok hastalık Rb ayırıcı tanısında yer almaktadır [55].

2.11 Tedavi

Rb’de tedavi seçimine hasta sağ kalımı, göz ve görmeyi kurtarma, diğer gözün durumu, tedavinin kısa ve uzun süreli yan etkileri göz önünde bulundurularak karar verilmektedir.

Rb tedavisinde en önemli amaç hastanın hayatta kalması, ikinci en önemli amaç ise göz küresinin korunmasıdır. Görmenin korunması ise bu iki durum sağlandıktan sonra amaçlanmaktadır. Rb’de kullanılan tedavi yöntemleri arasında kemoterapi, kriyoterapi, transpupiller termoterapi, lazer fotokoagülasyon, radyoterapi, enükleasyon ve egzenterasyon bulunmaktadır. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, genel durumu, metastatik hastalık gelişim riski, hastalığın sistemik durumu, lateralitesi, tümörün sayı, lokalizasyon ve boyutu gibi durumlar göz önünde bulundurulmaktadır [70].

Tek taraflı sporadik olgularda kemoredüksiyon, İAK veya plak radyoterapisi, enükleasyon gibi çeşitli seçenekler uygulanabilir. Tümör küçük-orta büyüklükte ise (ICRB Grup B-C), az miktarda subretinal sıvı varlığında plak radyoterapisi genellikle tümör kontrolünü sağlar. Daha büyük boyutlu tümörlerde, yaygın tohum ve subretinal sıvı varlığında kemoredüksiyon gereklidir. Bilateral olgularda sistemik kemoterapi ile her iki göz tedavi edilmeli ve ilişkili intrakraniyal

nöroblastik tümörlerin önlenmesi sağlanmalıdır. Son yıllarda ileri evre Rb (ICRB Grup D-E) olgularında eşlik eden pineoblastom yok ise İAK de uygulanmaktadır.

2.11.1 Lazer Fotokoagülasyon

Boyutu 2 mm'yi geçmeyen ve ekvator posteriorunda yerleşim gösteren tümörler için uygulanır. Amaç, tümör besleyici damarların koagülasyonu ile tümörün sınırlı kalmasıdır.

2.11.2 Transpupiller Termoterapi

Taban genişliği 3 mm'den büyük olmayan, arka kutupta veya orta periferde yerleşimli, vitreus tohumları olmayan tümörlerde kullanılır. Amaç yanık oluşturan eşiğin altında olan 42-60 derecelik bir sıcaklık elde ederek tümör dokusunda sitotoksik etki yaratmaktır.

2.11.3 Kriyoterapi

Çapı 3 mm'yi ve kalınlığı 1,5 mm'yi geçmeyen ekvatorial veya periferik küçük tümörlerin tedavisinde kullanılır. Ekvator gerisinde 3 mm'yi aşan taban genişliğine sahip tümörlerde 'kesici kriyoterapi' olarak uygulanabilmektedir. Genellikle 4-6 hafta ara ile üçlü dondurma-çözme tekniği ile uygulanır [71]. Isının kemoterapi ve radyoterapi ile sinerjistik etki gösterdiği belirtilmiştir [72].

2.11.4 Radyoaktif Plak Tedavisi (Brakiterapi)

Grup B ve C tümörlerde primer olarak, rezidü ve nüks tümörlerde ise sekonder olarak uygulanabilir. Rb, brakiterapiye iyi yanıt vermektedir. İşlemden 3-4 hafta sonra regresyon başlar. Kemoreduksiyon sonrası nüks etmiş tümörlerde %95 oranında tam kontrol sağlamaktadır. Sadece oküler dokular radyasyona maruz bırakıldığı için eksternal radyoterapi ile kıyaslandığında ikincil kanser gelişiminde risk artışına sebep olmaz [73].

2.11.5 Eksternal Beam Radyoterapi (EBRT, Dışsal Radyoterapi)

Kemoterapiye cevap alınamayan, yaygın vitreus ve/veya subretinal tohumların eşlik ettiği ileri evre tümörlerde veya ekstraoküler yayımlı tümörlerde kullanılmaktadır.

Radyoterapi özellikle germline mutasyonu olan retinoblastomlu hastalarda ikincil malignite riski dolayısıyla ilk tercih olarak kullanılmamaktadır. Rb radyoterapiye sensitif bir tümör olmakla birlikte katarakt, retinopati/optik nöropati, kuru göz gibi oküler yan etkiler ve ikincil malignite riski taşıması sebebiyle geçmiş dönemlere göre daha az tercih edilmektedir. Aile hikayesi olan ve EBRT uygulanmış Rb'li hastalar 50 yaşına ulaştığında %38 oranında ikincil malignite gelişirken, EBRT uygulanmamış olgularda bu oran %21'dir [74].

2.11.6 Sistemik Kemoterapi (Kemoredüksiyon)

İVK, 1990'lı yılların ortalarından itibaren Rb tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır [75].

En sık kullanılan ilaçlar kan-beyin veya kan-retina bariyerini geçebilen özellikteki vinkristin (vinka alkaloidi), etopozid (DNA topoizomeraz II inhibitörü) ve karboplatindir (DNA çapraz bağlanma ajanı) [76]. Genellikle ayda bir İV olarak 6 ay boyunca uygulanırlar. Sistemik KT bilateral veya unilateral ileri evre olgularda sıklıkla tercih edilir. Ayrıca lokal tedavi etkinliğinin artırılmasında, trilateral tümör riski olan çift taraflı vakalarda ve ekstraoküler yayılım gösteren veya yayılım riski yüksek olan hastalarda kullanılır. Aynı zamanda sklera, postlaminar optik sinir ve masif koroid invazyonu (>3mm çap) olan olgularda enükleasyon sonrası metastazı önlemek amacıyla da kullanılır [77]. Sistemik KT, Rb tedavisinde tek başına iyileşmeye neden olmasa bile tümör boyutlarını küçülterek lokal tedavilerin uygulanabilmesini sağlamaktadır.

KT başladıktan 4-8 hafta sonra genel anestezi altında muayane yapılmakta ve tedaviye cevap değerlendirilmektedir. Murphee ve ark. [8] yapmış oldukları çalışmada kemoredüksiyon sonrası cevabı 5'e ayırmışlardır:

1. Tam cevap; Tam gerileme ve aktif hastalık bulgularının kaybolması
2. Kısmi Cevap; Tümör hacminde %50'den fazla küçülme olması
3. Minimal cevap: Tümör hacminde %50'den az küçülme olması

4. Cevap alınmaması: Tümör hacminde %25 ya da daha az küçülme olması
5. Progresif hastalık: Tümörde büyüme ve yayılımın olması

2.11.7 Subtenon Kemoterapi

Tenon kapsülü ile sklera arasına kemoterapötik ajan enjeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Uzun dönem takiplerde tek başına uygulandığında başarısızlık oranlarının yüksek olmasından ötürü tümör kontrolü sağlamak amacıyla diğer yaklaşımlarla beraber kullanılmaktadır [78].

2.11.8 Subkonjonktival Kemoterapi

Tek gözünde ilerlemiş veya her iki gözünde Rb olan çocuklar genellikle sistemik kemoreduksiyon ve subkonjonktival karboplatin enjeksiyonu ile tedavi edilirler. Hayvan modelleri, karboplatinin skleradan vitröz boşluğa geçtiğini ve bu bölgede etkili daha yüksek dozlara ulaştığını göstermiştir [78, 79]. Günümüzde en iyi sonuçlar için subkonjonktival yaklaşım sistemik KT ile birleştirilmiştir. Yan etkileri arasında lokalize subkonjonktival kanama ve ağrı, kornea üzerinde konjonktival aşırı büyüme ile limbal kök hücrelerin kaybı ve sınırlı oküler motilite ile orbital fibrozis yer alır [80].

2.11.9 İntravitreal Kemoterapi

İntravitreal KT için temel endikasyon diğer tedavilere yanıtız ve tekrarlayan tohumların varlığıdır. Vitreusun vaskülerite eksikliği sebebiyle vitreus

tohumlarının tedavisi zordur. Bu sebeple asepsi kuralları dahilinde pars plana içinden vitreus boşluğuna kemoterapötik ajan enjeksiyonu kullanılmaktadır. En sık kullanılan ajanlar melfalan ve topotekandır [81].

2.11.10 İntra-arteriyel Kemoterapi

İAK invaziv bir metottur ve göz hekimi, girişimsel nöroradyolog ve çocuk onkoloğu tarafından ortak karar verilmesi gereken multidisipliner bir yaklaşımdır.

2.11.10.1 İAK Tarihçesi

1958 yılında Reese EBRT etkinliğini arttırmak amacıyla ipsilateral İKA'dan bir nitrojen mustard analogu olan trietilen melamini adjuvan tedavi olarak kullanmıştır. Ancak trietilen melaminin olumsuz sistemik yan etkileri sebebiyle bu yöntem terk edilmiştir. 1968 yılında Kiribuchi EKA'dan oftalmik artere retrograd yolla infüzyonu denemiş ve tümör regresyonunu sağlamıştır [82].

1984 yılında Inomata ve Kaneko Rb tedavisinde melfalanın diğer kemoterapötik ajanlardan üstün olduğundan bahsetmiş ve hedef tümördeki yüksek doz melfalanın ciddi kemik iliği baskılayıcı etkisini azaltmak ve göz içi tümör dokusunda yüksek kontrastrasyonlara ulaşmak amacıyla intra-arteriyel alternatif bir yol denemişlerdir [83]. Kaneko ve ark. 1998 yılında oftalmik artere melfalan enjeksiyonunun güvenli ve etkili olduğunu gösterdiği öncül çalışmalarını yayınladılar. Selektif oftalmik arter infüzyonu adı verilen bu teknikle transfemoral yaklaşımla oftalmik arter ostium düzeyi distaline mikrobalon yerleştirilmesiyle distal İKA oklüzyonu ve bu sayede melfalanın oftalmik artere ulaşması

sağlanmıştır. 187 hastaya uygulanan 564 selektif oftalmik arter infüzyonunda %97,5 başarı oranı elde etmişlerdir [11]. Ayrıca kateterin oftalmik arter ostiumuna yerleştirilmesi ve böylece İKA proksimal kesimindeki diğer dallarda ilaç kaybının olmayacağını önererek Rb tedavisinde yeni bir dönemi başlatmışlardır [84].

Ardından Gobin ve ark. 2006 yılında süperselektif İAK adını verdikleri, bir mikrokılavuz tel - mikrokateter yardımıyla direkt oftalmik arter kateterizasyonunu gerçekleştirdiler [85]. Abramson ve ark.'ları ise bu teknikle elde etmiş oldukları ilk sonuçlarını teşvik edici olarak bildirmişlerdir [10].

Sağlam ve ark. [86] ise yenidoğan ve çocukluk döneminde komünikan arterlerin genelde patent olduğunu belirtmiş ve klasik yöntemlerin dışında vertebral arterler üzerinden ipsilateral posterior komünikan arter aracılığı ile ve aynı zamanda kontralateral İKA üzerinden anterior komünikan arter aracılığı ile oftalmik arteri kateterize etmenin mümkün olduğunu belirtmişlerdir.

2.11.10.2 İAK'de Kullanılan İlaçlar ve Dozları

İnamato ve Kaneko serilerinde tek ajan olarak melfalanı kullanmışlardır [83]. Abramson ve ark. ise karpoblatin ve topotekanı ekleyerek üçlü ilaç rejimine geçmişlerdir [10].

Daniels ve ark. in vivo tavşan modelleri ile yapmış oldukları çalışmada melfalanın vitröz ve retinal penetrasyonunun mükemmel olduğunu saptamışlardır [87]. İAK'de kullanılan temel ajan olan melfalan, nitrojen mustard türevi alkilleyici bir ajandır. 0,5 mg/kg altındaki dozlarda minimal sistemik emilim ve ihmal

edilebilir nötropeni etkisi mevcuttur. Hasta yaşına bağlı olarak 3-7,5 mg dozlarda kullanılabilir (Tablo 5).

Tablo 5. İntra-arteriyel Kemoterapi Ajanları ve Dozları

İlaç	Standart dozu	Doz aralığı	Endikasyon
Melfalan	5 mg	3-7.5 mg	Grup B ve C’de tek ajan olarak
Topotekan	1 mg	1-2 mg	Diffüz vitröz yayımlı ileri evre retinoblastom (ICRB Grup D ve E)
Karboplatin	20 mg	15-30 mg	Melfalan toksisitesini azaltmak için alternatif olarak
			Melfalan ve topotekan kombinasyonuna suboptimal yanıt
			İAK sonrası rekürrensi

2.11.10.3 Tekniğin Avantaj ve Dezavantajları

İAK’nin temel avantajı yan etkileri sebebiyle sistemik kemoterapide düşük dozlarda kullanılan veya kullanılamayan ilaçları daha yüksek dozlarda kullanılabilir kılması ve sistemik kemoterapide görülen nefrotoksisite, nötropeni, anemi, ototoksisite ve ikincil malignite gibi yan etkilerin olmamasıdır [88]. İAK, hedef tümörde daha yüksek konsantrasyon elde ederek ICRB Grup D ve E olgularda daha iyi bir sonuç ortaya koymuştur [89]. Bu gibi avantajlarla İAK’nin ilk seçenек tedavi yöntemi olarak kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır [90].

İAK’nin bronkospazm, radyasyon toksisitesi, ilaç toksisitesi gibi sistemik yan etkileri, periorbital ödem, retinal arter tıkanıklığı, 3. kraniyal sinir felci, intravitreal kanama, perioküler hiperemi, retinal arter tıkanıklığı gibi oküler ve femoral arter stenozu, inguinal hematoma, arter embolisi gibi olası lokal yan etkileri

bulunmaktadır. Ayrıca, kullanılan tekniğe bağlı olarak intrakraniyal tromboembolik komplikasyon gelişme olasılığı da mevcuttur [91].

İAK lokal bir tedavi yöntemi olup sistemik metastaz ve intrakraniyal yayılım riski olabilecek hastalarda koruyucu değildir.

2.11.11 Enükleasyon

Göz küresinin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Genellikle ileri evre (ICRB Grup D-E) ve unilateral tümörlerde uygulanmaktadır. Histopatolojik değerlendirme için optik sinirin bir kısmını da içermelidir. Tenon fasyasının ve konjonktivanın uygun şekilde kapatılması implanta sebep olmama açısından kritik öneme sahiptir. Psödohipopiyon, hifema, iris nodülleri, fitizis bulbi, stafiloma, glokom varlığı, optik sinir invazyonu, yaygın vitreus tutulumu, lens posterior yüzeyine ulaşan tümörlerde primer olarak ve konservatif tedavi yanıtı, ekstraoküler orbital Rb'de neoadjuvan tedavi sonrası sekonder olarak uygulanabilmektedir. Ayrıca, enükleasyon sonrası tümör dokusundan genetik analiz yapılabilmekte ve ön kamara tümör tohumları, orbita, sklera, koroid, retrolaminer optik sinir invazyonu gibi metastaz yönünden riskli bulunan vakalar da tespit edilebilmektedir [92-94].

2.11.12 Egzenterasyon

Göz küresi ve orbital dokuların cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Primer/rekürren orbital tümör varlığında veya neoadjuvan kemoterapiye yanıt alamadığı durumlarda kullanılmaktadır.

2.12 Regresyon Paterni

Tümörün oftalmoskopik görüntüsü, kalsifikasyon varlığı ve klinik özelliklere dayanarak kemoredüksiyon ile gerileyen tümör odakları 5 regresyon paternine ayrılmıştır (Tablo 6) [95].

Tablo 6. Retinoblastomda Regresyon Paternleri

Tip 0	Tümör odağının kalmaması
Tip 1	Kalsifik skar
Tip 2	Non-kalsifik skar
Tip 3	Tip 1 ve 2'nin birarada görülmesi
Tip 4	Atrofik skar

2.13 Trilateral Retinoblastom

Rb'nin herediter formu pineoblastom ve parasellar tümörler gibi nöroblastik intrakraniyal maligniteler ile ilişkilidir. Pineoblastom, embriyolojik ve patolojik açıdan Rb ile benzer olan ölümcül bir tümördür. Rb, orta hatta yerleşen pineal bölge tümörleri ve suprasellar/parasellar nöroblastik tümörler ile birlikte görüldüğünde trilateral retinoblastom olarak adlandırılır. Trilateral retinoblastom, Rb'li çocukların yaklaşık %3'ünde görülmektedir. Bilateral veya ailesel olgularda bu oran %5-15'e çıkmaktadır. Bu yüzden bilateral/ailesel olgularda pineoblastom taraması açısından 5 yaşına kadar yılda iki kere MRG önerilmektedir. Bazı

durumlarda intrakraniyal tümörler Rb tanısından önce saptanmakta ve Rb'nin beyin metastazı olarak yanlış yorumlanmaktadır. İkincil tümörlerin aksine pineoblastom genellikle 5 yaşından önce görölmektedir [96, 97].

Son yıllarda yapılan çalışmalar sistemik KT'nin trilateral retinoblastomdan koruyabileceğini göstermektedir. Kalıtsal Rb'li 100 hastayı içeren bir çalışmada, kemoredüksiyon uygulanan hiçbir hastada trilateral retinoblastom saptanmadığı bildirilmiştir [98].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalında Rb tanısı ile takip edilen ve 2017-2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji DSA ünitesinde selektif intra-arteriyel kemoterapi uygulanan 23 hastanın 25 gözü retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi şartlarına uygun olarak yürütüldü.

Çalışmamıza daha önceden sistemik tedavi almış veya almamış ICRB Grup C-D-E ve yaşı > 6 ay olan olgular dahil edildi.

Diffüz infiltre Rb'si, ön kamara invazyonu, sekonder glokomu, vitreus kanaması, optik sinir, sklera ve yaygın koroid infiltrasyonu, metastatik hastalık varlığı ve kanama-pıhtılaşma bozukluğu olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

3.1 Çalışma Protokolü

Tüm hastalar işlem öncesinde oftalmolog tarafından değerlendirildi. Tüm hastalara genel anestezi altında girişimden 1-7 gün öncesinde ve işlemten 4 hafta sonrasında detaylı göz muayenesi yapılarak RetCam ile görüntüler kaydedildi. USG ile tümör boyutları saptandı. İşlem öncesi ve sonrasında tümör taban çapı ve kalınlığı, intravitreal hemoraji, retina dekolmanı, subretinal tohum, subretinal sıvı-vitreus tohum varlığı, fovea ve optik sinire uzaklığı kaydedildi.

Tedavi uygulanan hastalar primer (daha önce tedavi almamış) ve sekonder (daha önce sistemik tedavi almış) olarak kategorize edildi. İntra-arteriyel kemoterapi kararı oftalmolog ve girişimsel radyoloğun ortak kararı ile alındı. İşlem öncesi ailelere yapılacak tedavi yöntemi hakkında ve girişim sebebiyle oluşabilecek komplikasyonlar hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam alındı.

İşlem sonrasında tam kan sayımı ve biyokimya değerlendirmeleri yapıldı.

3.2 Teknik-Prosedür

Tüm girişimsel işlemler girişimsel radyoloji ünitesinde uygun sterilite şartlarında genel anestezi altında yapıldı. Tüm hastalarda girişim bölgesi uygun antiseptik solüsyonlar ile temizlendi. USG kılavuzluğunda mikrogirişim seti ile ana femoral arter girişimi gerçekleştirildi. Hastalar 50 IU/kg dozunda heparinize edildi. Floroskopi kılavuzluğunda 4-5 French (Fr) tanısal kateter ile ipsilateral İKA ve EKA kateterize edilerek DSA (Digital Subtraction Angiography) görüntüleri alındı. OA ‘road map’ altında tanısal kateter içinden verilen mikrokılavuz tel - mikrokateter ile kateterize edildi. OA ostiumuna kateter ile yerleşilmesi ve radyokontrast maddenin büyük ölçüde OA’ya yayılması kateterizasyon açısından yeterli kabul edildi. OA vazospazmı, önceki uygulamalara bağlı gelişen vasküler hemodinamik değişiklikler veya varyasyonları sebebiyle oftalmik arter ostiumunun görüntülenemediği ya da ‘koroidal blush’ sağlanamadığı durumlarda EKA’nın İMA, OMA ve fasiyal arter dallarının kateterizasyonu yapılarak EKA - OA anastomoz besleyicileri saptandı ve ilgili besleyici mikrokılavuz tel – mikrokateter

ile kateterize edildi. Lateral görüntüler alınıp doğrulayıcı anjiogram görüntüleri ile koroid kontrastlanmadan emin olundu. Mikrokateter pozisyonu, akım ve reflü akım enjeksiyon öncesi kontrol edildi. Kemoterapötik ajan dozu hasta yaş ve kilosuna uygun şekilde hesaplanarak laminar akışı ve homojen dağılımı bozmamak için pulsatil bir şekilde manuel olarak 30 dk sürede (1 ml/dk) infüzyonu gerçekleştirildi. Bilateral olgularda kateter aorta kadar çekilip kontralateral İKA'ya yönlendirilerek benzer prosedürler izlendi. İnfüzyon süresi bitiminde serebral dolaşım ve oftalmik arter olası komplikasyonlar açısından floroskopik olarak kontrol edildi. İşlem bitiminde femoral kılıf çıkarılarak kompresyon ile hemostaz sağlanıp kompresyon bandajı uygulandı. Hastalar işlem sonrasında göz hastalıkları servisinde 24 saat gözlem altında tutulduktan sonra taburcu edildi.

3.3 İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapıldı. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanıldı.

Parametrik yöntemlere uygun şekilde, tanı yaşı, girişim sayısı gibi iki bağımsız grubun enükleasyon durumuna göre karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) yöntemi kullanıldı.

Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, başarılı girişim sayısı, takip süresi ve enükleasyona kadar geçen süre gibi iki bağımsız grubun enükleasyon

durumuna göre karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) yöntemi kullanıldı.

Cinsiyet, kullanılan teknik, Preop ICRB Grup, regresyon tipi, primer/sekonder grup, ek lokal tedavi ile enükleasyon ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanıldı.

Takip süresine göre enükleasyon durumunun incelenmesinde “Kaplan-Meier” analiz yöntemi kullanıldı.

4. BULGULAR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Girişimsel Radyoloji DSA ünitesinde 2017-2023 yılları arasında selektif İAK uygulaması ile tedavi edilen 23 Rb'li hastanın 12'si kız (%52), 11'i (%48) erkek hasta idi. Hastaların gruplardan bağımsız ortalama yaşı $17,6 \pm 10,4$ ay (ortanca yaş; 15 ay, min-maks; 5-36 ay), primer gruptaki hastaların ($n=11$) ortalama yaşı $20,5 \pm 10,0$ ay (ortanca yaş; 21 ay, min-maks; 6-36 ay), sekonder gruptaki hastaların ($n=12$) ortalama yaşı $15,0 \pm 10,5$ ay (ortanca yaş; 9 ay, min-maks; 5-36 ay) idi. Hastaların demografik özellikleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

23 hastanın 25 gözüne (iki hasta bilateral olarak tedavi edildi) 74 seans girişim uygulandı ve bunların 72'sinde (%97,30) başarılı bir şekilde İAK uygulaması gerçekleştirildi. Hastalara ortalama $3,21 \pm 1,93$ (min-maks; 1-7) girişimde bulunuldu.

Selektif İAK uygulaması 23 hastanın 11'ine primer olarak ve geri kalan 12 hastanın 14 gözüne ise daha önce sistemik kemoterapi almış olmaları nedeni ile sekonder olarak uygulandı. Sekonder gruptaki bu 12 hastaya İAK uygulama kararı 7 hastada (%58,33) rekürren solid tümör, 2 hastada (%16,67) subretinal nüks ve 3 hastada (%25) vitröz nüks nedeniyle alındı.

Primer gruba uygulanan 35 seansın 25'inde (%71,43) ve sekonder gruba uygulanan 37 seansın 22'sinde (%59,46) OA ostium kateterizasyonu ile selektif İAK gerçekleştirildi (Resim 4) . OA aracılığı ile koroidal blush'ın izlenemediği

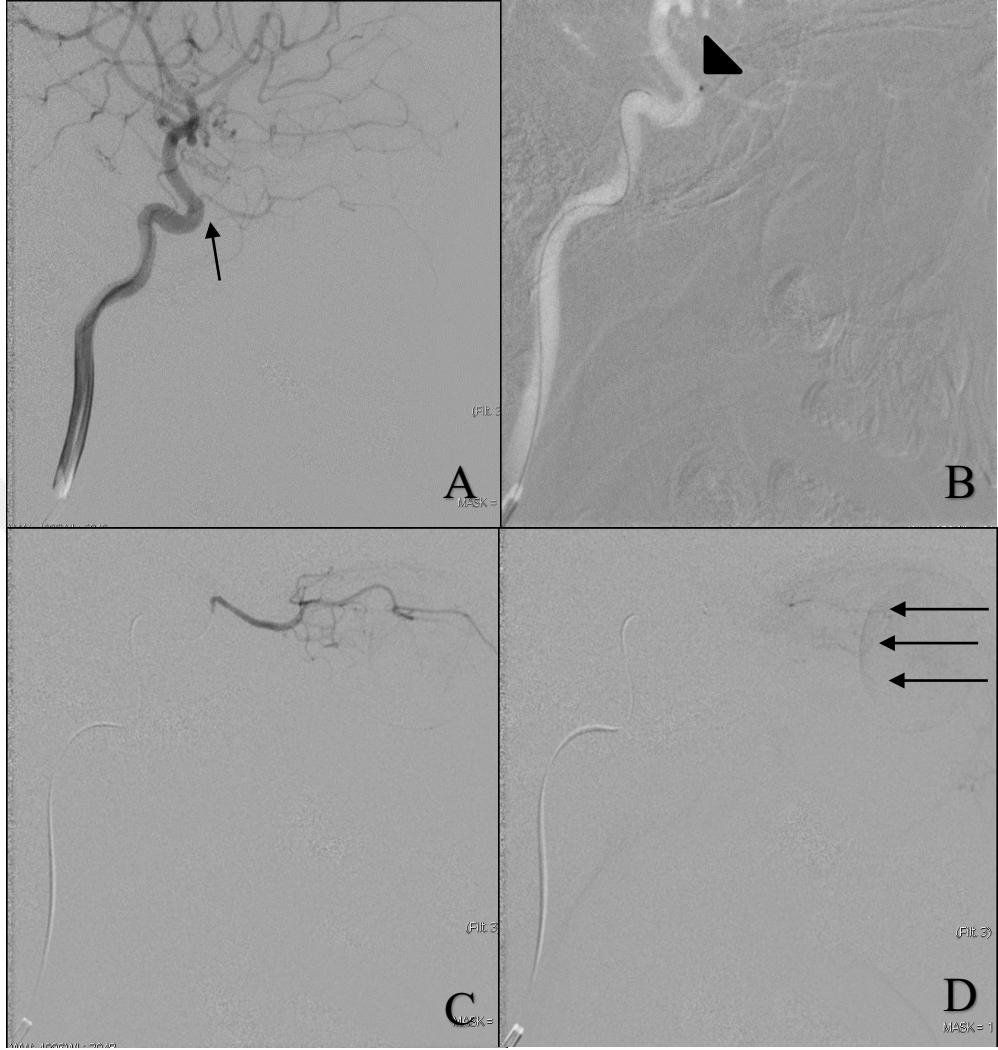
durumda, primer gruptaki 35 seansın 10'unda (%28,57) ve sekonder gruptaki 37 seansın 15'inde (%40,54) EKA-OA anastomozları aracılığı ile kemoteröpatik ajan infüzyonu gerçekleştirildi (Resim 5, Resim 6). 2'si primer 2'si sekonder olmak üzere 4 hastada selektif İAK uygulama noktası seanslar arasında, OA ya da EKA – OA anastomozları olmak üzere değişkenlik gösterdi.

Kemoteröpatik ajan olarak hastaların tamamına tüm seanslarda (n=72) melfalan kullanıldı. Primer gruptaki 15 seans, sekonder gruptaki 12 seansta ise topotekan tedaviye eklendi. Ayrıca sekonder gruptaki 7 seansta melfalan, topotekan ve karboplatin üçlü tedavi rejimi uygulandı (Tablo 7).

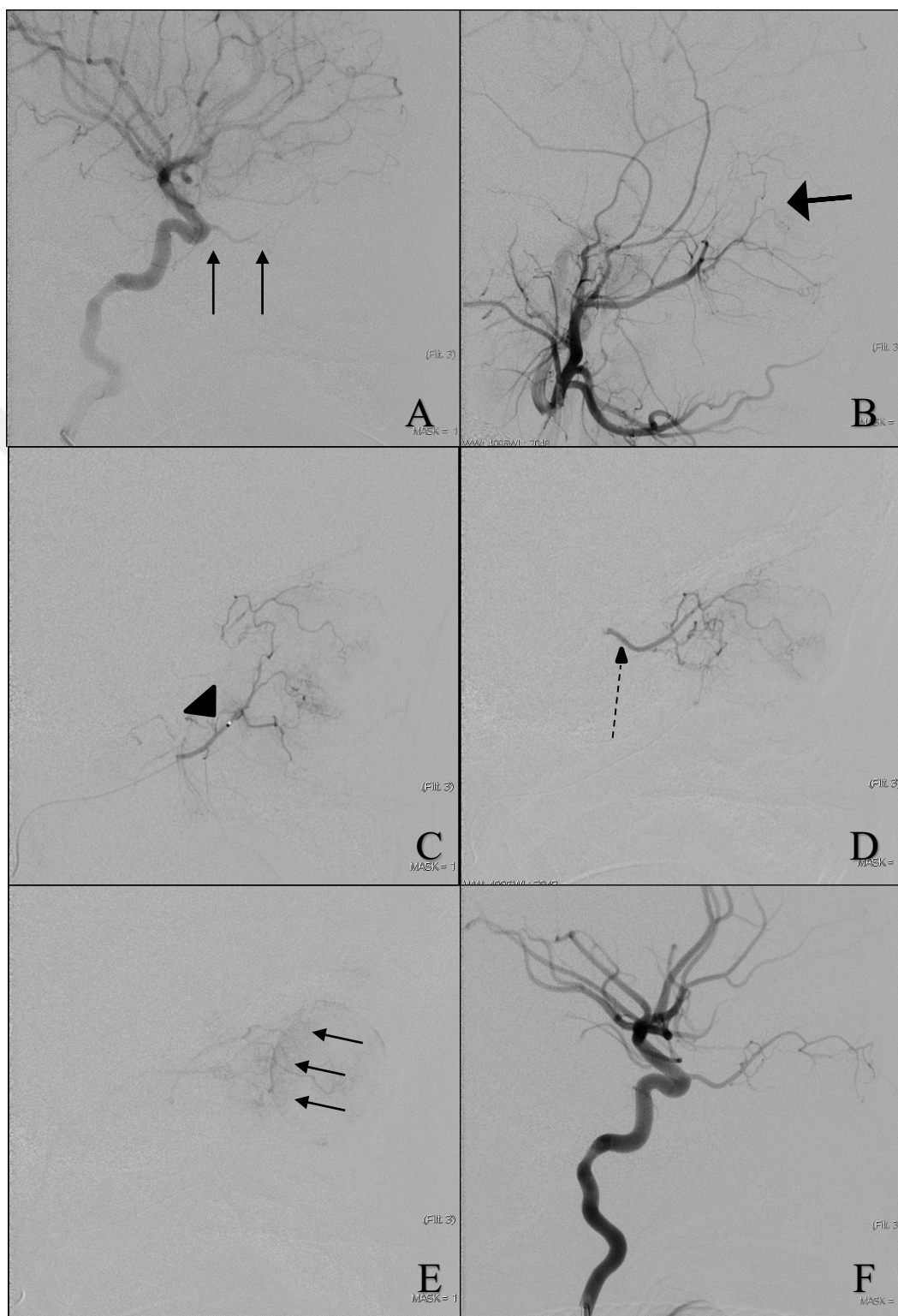
Tablo 7. Kullanılan Kemoterapötik Ajanlar

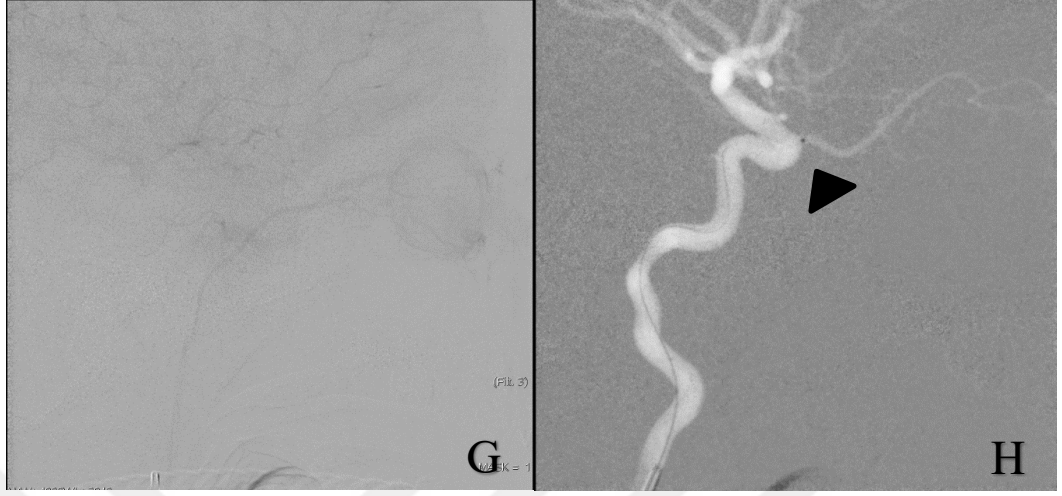
Kullanılan Kemoterapötik Ajanlar	Uygulanan Girişim Sayısı	
	Primer Grup	Sekonder Grup
Melfalan	20	18
Melfalan+Topotekan	15	12
Melfalan+Topotekan+Karboplatin	-	7

Primer gruptaki hastaların ortalama takip süresi $13,72 \pm 13,73$ ay (min-maks; 2-48 ay), sekonder gruptaki hastaların ortalama takip süresi $29,75 \pm 19,69$ ay (min-maks; 1-60 ay), gruplardan bağımsız ortalama takip süresi ise $22,09 \pm 18,62$ ay (min-maks; 1-60 ay) idi.

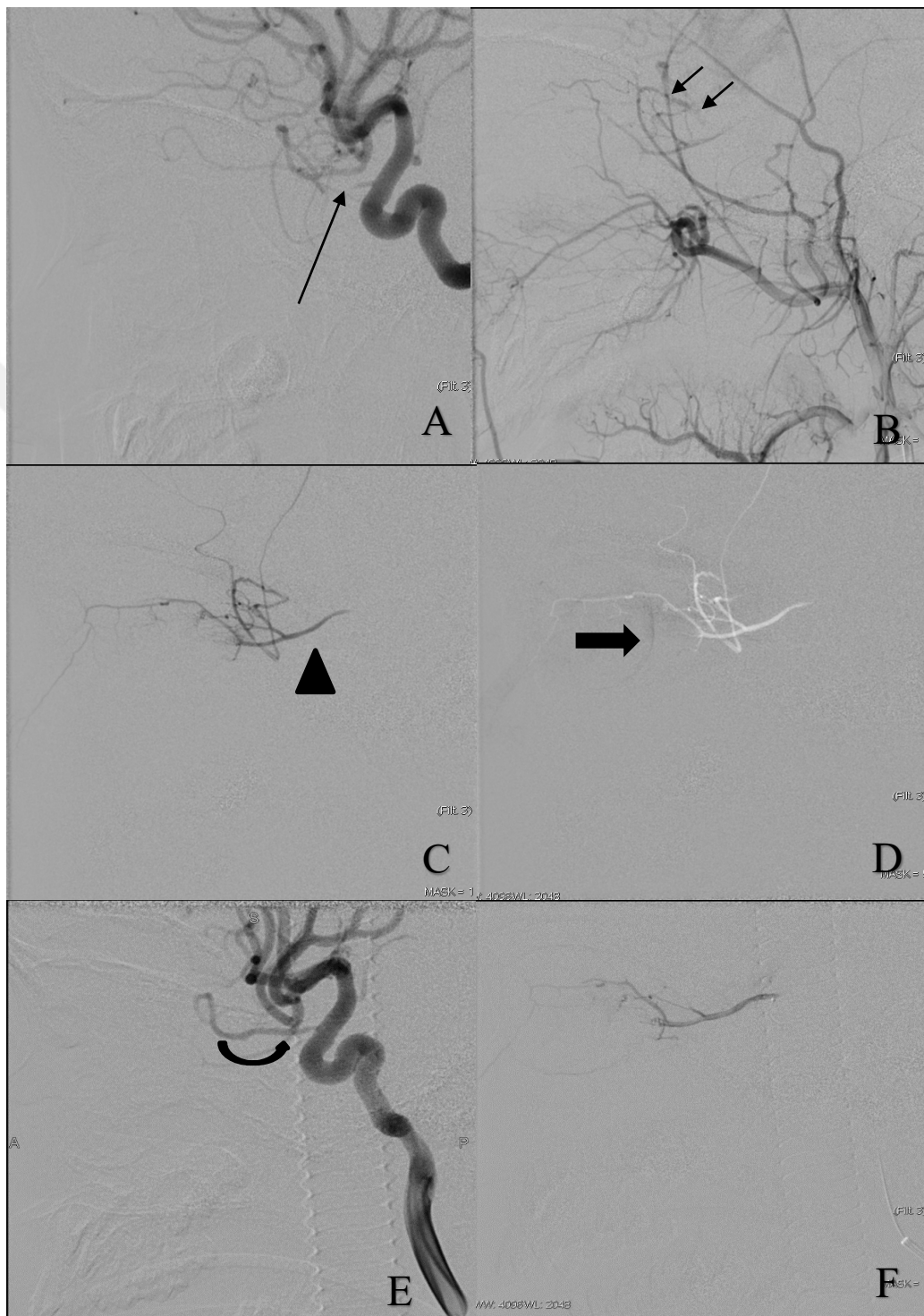


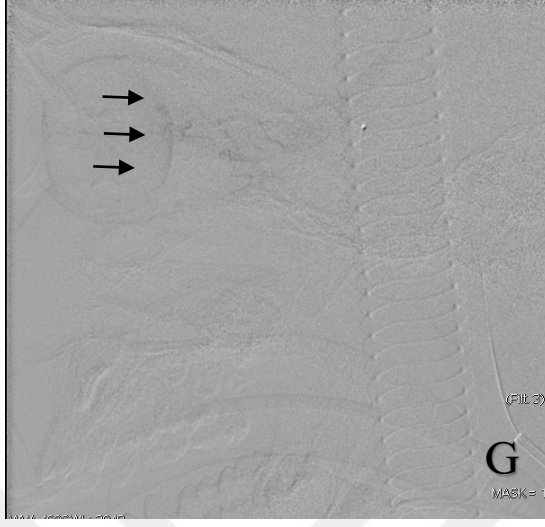
Resim 4. Sağ gözde Rb tanılı hastada OA'nın selektif kateterizasyonu sonrası İAK uygulaması. Sağ İKA enjeksiyonu ile sağ OA'nın (ok) selektif olmayan görüntülenmesi (A). 5 Fr tanısal kateter içerisinde 1.5 Fr mikrokaterin OA ostiumuna iletilmesi (ok başı) (B). OA'dan yapılan selektif DSA ile OA dallarının ve koroidal blush'ın (uzun oklar) görüntülenmesi (C,D).





Resim 5. Sağ gözde Rb tanılı hastada EKA anastomozu ile selektif İAK uygulanması. Sağ İKA DSA'sında oftalmik arterin sadece proksimal kesimi izleniyor (oklar) (A). Sağ EKA DSA'sında orbita düzeyinde belli belirsiz kollateraller dikkati çekiyor (kalın ok) (B). İMA'nın sphenopalatin arter dalının mikrokaterizasyonu (ok başı) ile elde olunan görüntülerde OA'nın retrograd olarak (kesikli ok) sphenopalatin arter anastomozları aracılığı ile dolduğu ve koroidal blush'ın bu yolla sağlandığı dikkati çekiyor (oklar) (D, E). 7. seansta OA'nın görüntülenebilir hale geldiği ve koroidal blush'ı sağladığı dikkati çekiyor (F, G). OA'nın selektif kateterizasyonu ile (ok başı) İAK uygulanıyor (H).

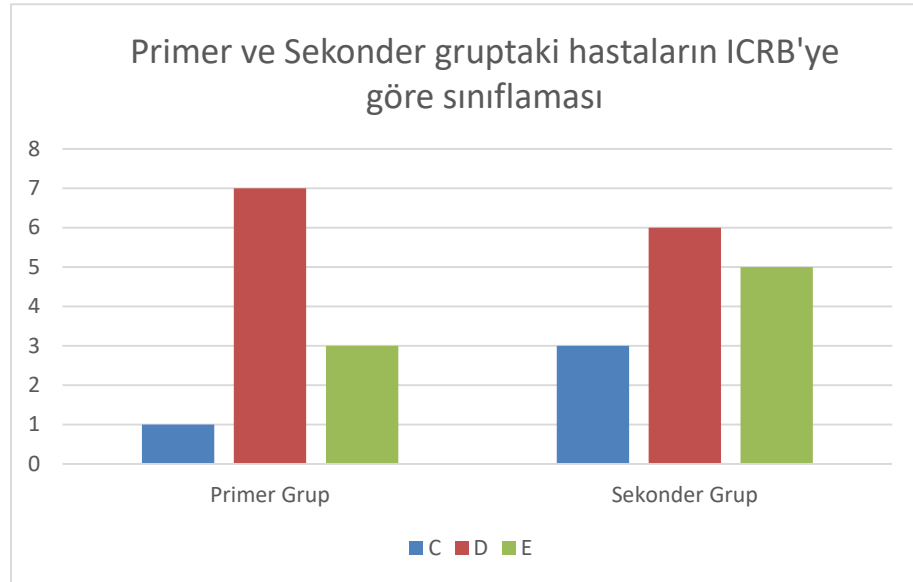




Resim 6. Sol gözde Rb tanılı hastada EKA anastomoz ile selektif İAK uygulanması. İKA DSA'sında oftalmik arterin sadece ostiumu seçilebiliyor (uzun ok) (A). EKA enjeksiyonunda OMA lokalizasyonunda kollateraller dikkati çekiyor (kısa oklar) (B). OMA'nın selektif mikrokaterizasyonu sonrası elde olunan görüntülerde OA'nın retrograd olarak dolduğu (ok başı) ve koroidal blush izleniyor (kalın ok) (C, D). 5. seansta selektif İAK sırasında EKA kollateralleri regrese olurken OA'nın İKA aracılığı ile yeniden dolmaya başladığı (eğri ok) ve koroidal blush (oklar) dikkati çekiyor (E, F, G).

Primer gruptaki 11 hastanın 4'ünde (%36,36) intra-arteriyel kemoterapi sonrasında ek tedavi uygulamaları yapıldı. Bu hastalardan 3'ünde kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve intravitreal melfalan gibi lokal tedaviler uygulanırken 1'inde tümörün optik sinire yakın komşuluğu ve sistemik metastazın önlenmesi amacıyla İAK sonrası sistemik kemoterapi uygulaması yapıldı. Sekonder gruptaki 12 hastanın 6'sına (%50) ek lokal tedaviler uygulandı.

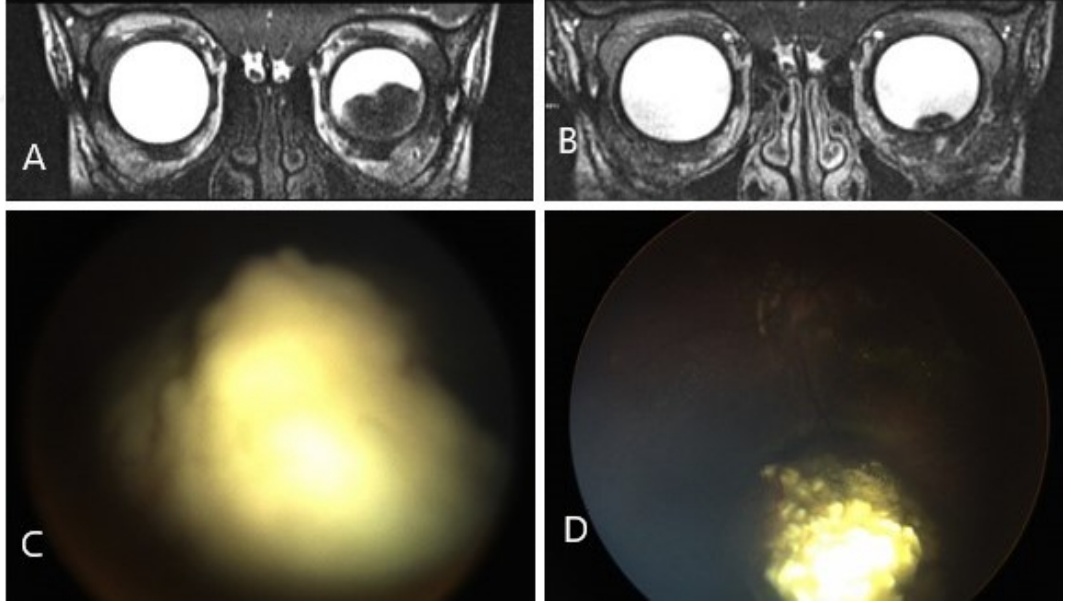
ICRB'ye göre primer gruptaki 11 hasta/11 gözün 1'i (%9,09) Grup C, 7'si (%63,64) Grup D ve 3'ü (%27,27) Grup E olarak sınıflandırıldı. ICRB'ye göre sistemik kemoterapi almadan önce yapılan sınıflandırmada sekonder grupta değerlendirilen 12 hasta/14 gözün 3'ü (%21,43) Grup C, 6'sı (%42,86) Grup D ve 5'i (%35,71) Grup E olarak saptandı (Grafik 1).



Grafik 1. Primer ve sekonder gruptaki hastaların ICRB'ye göre sınıflaması.

23 hastanın 15'inde (%65,22) tek taraflı, 8'inde (%34,78) çift taraflı tümör tutulumu saptandı. Çift taraflı tümöre sahip 2 hastaya bilateral İAK uygulaması yapılırken, hastaların 4'üne diğer gözün opere olması, 2'sine ise sistemik KT ve ek lokal tedavilerle diğer gözde kontrol sağlanması sebebiyle tek taraflı selektif İAK uygulandı.

Selektif İAK uygulanan tüm hastalarda ilk seans tedavi sonrası 1.ay kontrolünde regresyon sağlanmış olup yanıt alınmayan hiçbir göz olmadı. Tedavi uyguladığımız toplam 25 gözün 12'sinde (%48) tip 0, 4'ünde (%16) tip 1, 7'sinde (%28) tip 3 (Resim 7), 2'sinde (%8) ise tip 4 regresyon paterni izlendi.



Resim 7. 27 aylık ICRB Grup D Rb ile takip edilen olguda İAK öncesi (A) ve sonrası (B) T2 koronal MR görüntüleri ile İAK öncesi (C) ve sonrası (D) RetCam görüntüleri. İlk İAK seansı sonrası 1. ay kontrolünde tip 3 regresyon paterni gösteren tümör (D).

Tedavi uygulanan 23 hastanın 25 gözünden ICRB Grup C olan primer gruptaki tek göz enükleasyondan kurtarıldı. ICRB Grup C olan sekonder gruptaki 3 gözden 2'si (%66,67), ICRB Grup D olan primer grupta 7 gözden 2'si (%28,57), sekonder grupta 6 gözden 4'ü (%66,67), ICRB Grup E olan sekonder grupta 5 gözden 2'si (%40) enükleasyondan kurtarılmış olup primer grupta ICRB Grup E olan 3 gözün ise tamamına enükleasyon uygulandı (Tablo 8, Tablo 9). Enükleasyona kadar geçen süre ortalama $5,71 \pm 5,99$ ay olarak tespit edildi.

Tablo 8. Primer Grupta Glob Kurtarma Oranları

Primer Grup			
ICRB Grup	Göz Sayısı (n)	Enükleasyon uygulanan göz sayısı (n)	Glob kurtarma oranı (%)
C	1	0	100%
D	7	5	28,57%
E	3	3	0%
Toplam	11	8	27,27%

Tablo 9. Sekonder Grupta Glob Kurtarma Oranları

Sekonder Grup			
ICRB Grup	Göz Sayısı (n)	Enükleasyon uygulanan göz sayısı (n)	Glob kurtarma oranı (%)
C	3	1	66,67%
D	6	2	66,67%
E	5	3	40%
Toplam	14	6	57,14%

Toplam 14 hasta/14 göze 5'inde nüks solid tümör, 4'ünde yaygın subretinal tohum, 2'sinde optik sinir başı invazyonu, 2'sinde yaygın vitröz tohum, 1'inde vitreus hemoraji, 1'inde koroidal invazyon, 1'inde yüksek metastaz riski ve ayrıca 3'ünde aile isteği sebebi ile enükleasyon kararı verildi. Enükleasyon kararında bazı hastalarda birden fazla etken rol oynamıştır.

Enükleasyon durumuna göre tanı yaşı (ay), girişim sayısı ve takip süresi (ay) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$). Belirtilen özellikler açısından enükleasyon durumlarının benzer olduğu belirlendi (Tablo 11).

Tablo 10. İAK Uygulanan Hastaların Özellikleri

Hasta No	Cinsiyet	Tanı yaşı(ay)	Lateralite	Primer/Sekonder	Girişim Sayısı		Başarılı Girişim Sayısı	Uygulama Noktası	Preop ICRB Grup	Preop ICRB Grup	Regresyon Paterni		Enükleasyon	Kullanılan Ajan	Takip Süresi(ay)	Ek Tedavi	Ölüm
					Sağ	Sol			Sağ	Sol	Sağ	Sol					
1	Erkek	27	U	P		6	6	O		D		TİP 3	✓	M,T	12	KRİYOTERAPİ	
2	Kız	33	U	P	2		2	O ve E	D		TİP 0		✓	M,T	6		
3	Kız	9	B	S	3	3	6	O	E	D	TİP 4	TİP 4		M,T	28	TTT, KRİYOTERAPİ	
4	Erkek	14	U	P		1	1	O		D		TİP 0	✓	M	9		
5	Erkek	5	B	S	2		2	O	D		TİP 1			M,T	17		
6	Kız	36	U	P	3		3	O	E		TİP 3		✓	M,T	10	İNTRAVİTREAL MELFALAN	
7	Kız	15	U	P	4		4	O	D		TİP 0		✓	M,T	10		
8	Kız	15	B	S	4	2	6	O ve E	D	C	TİP 0	TİP 0		M,T,K	24	KRİYOTERAPİ	+
9	Erkek	29	B	S		6	6	O ve E		D		TİP 0		M,T,K	16	İNTRAVİTREAL MELFALAN	
10	Kız	8	U	S		3	3	O		E		TİP 1		M	36	TTT, KRİYOTERAPİ	
11	Kız	7	U	S	1		1	O	C		TİP 1		✓	M	60		
12	Erkek	18	U	P	3		3	O	D		TİP 3			M	3		
13	Erkek	29	U	P		2	2	O		D		TİP 0	✓	M,T	16		
14	Kız	7	B	S	5		5	E	E		TİP3		✓	M,T	54	KRİYOTERAPİ	
15	Erkek	6	U	P	7		7	O ve E	C		TİP1			M,T	48	TTT	
16	Erkek	27	U	S	2		1	O	D		TİP 0		✓	M	1		
17	Kız	9	B	S	1		1	E	E		TİP 0		✓	M	46	KRİYOTERAPİ	
18	Kız	6	U	P	1		1	E	D		TİP 3			M	2		
19	Erkek	21	B	P		3	3	E		E		TİP 0	✓	M	30	SİSTEMİK KT	
20	Erkek	36	U	S		4	3	E		E		TİP 0	✓	M,T	52	İNTRAİTREAL MELFALAN	
21	Kız	21	U	P		3	3	O		E		TİP 0	✓	M	5		
22	Kız	20	B	S		2	2	O		C		TİP 3		M	5		
23	Erkek	8	U	S	1		1	O	D		TİP 3		✓	M	18	KRİYOTERAPİ	

U= Unilateral, B=Bilateral, P=Primer Grup, S=Sekonder Grup, O=oftalmalmik arter ostiumu ile, E=EKA-IKA anastomozları aracılığı ile, M=Melfalan, T=Topotekan, K=Karboplatin,

TTT=Transpupiller Termoterapi

Tablo 11. Enükleasyon Durumuna Göre Bazı Niceliksel Parametrelerin Karşılaştırılması

Enükleasyon durumu	Var (n=14)		Yok (n=9)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan	$\bar{X} \pm S.S.$	Medyan	
Değişken		[IQR]		[IQR]	
Tanı yaşı (ay)	20,71±10,81	21 [21,3]	12,89±8,19	9 [13,0]	t=1,851 p=0,078
Girişim sayısı	2,71±1,59	2,5 [3,0]	4,00±2,23	3 [4,0]	t=-1,616 p=0,121
Başarılı girişim sayısı	2,57±1,60	2,5 [2,3]	4,00±2,23	3 [4,0]	Z=-1,379 p=0,168
İşlem uygulanan girişim sayısı (sağ göz)	2,25±1,58	1,5 [2,8]	3,33±2,06	3 [3,0]	Z=-1,547 p=0,122
İşlem uygulanan girişim sayısı (sol göz)	3,00±1,67	3 [2,0]	3,20±1,64	3 [2,5]	t=-0,199 p=0,847
Takip süresi (ay)	23,50±20,70	14 [39,3]	19,89±15,74	17 [28,0]	Z=-0,315 p=0,753

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır

Tablo 12. Enükleasyon Durumu İle Bazı Parametreler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

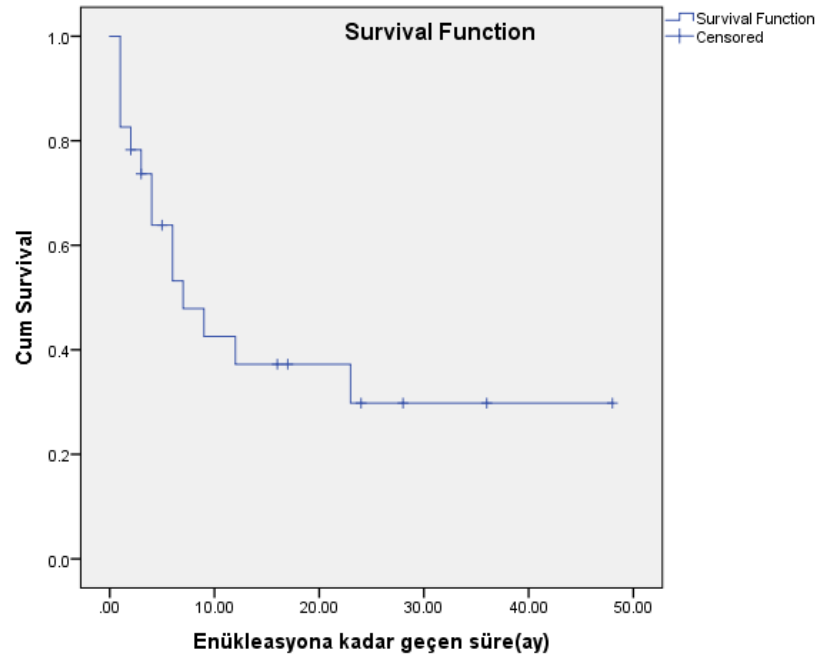
Enükleasyon durumu	Var (n=14)		Yok (n=9)		İstatistiksel analiz*
Değişken	n	%	n	%	Olasılık
Cinsiyet					
Kadın	7	50	5	55,6	$\chi^2=0,068$
Erkek	7	50	4	44,4	$p=0,795$
Preop ICRB (sağ göz)					
C	1	12,5	1	16,7	$\chi^2=0,729$
D	4	50	4	66,6	$p=0,694$
E	3	37,5	1	16,7	
Preop ICRB (sol göz)					
C	-	-	2	40	$\chi^2=3,315$
D	3	50	2	40	$p=0,209$
E	3	50	1	20	
Durum					
Primer	8	57,1	3	33,3	$\chi^2=1,245$
Sekonder	6	42,9	6	66,7	$p=0,265$

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde "Pearson- χ^2 " çapraz tabloları kullanılmıştır.

Enükleasyon durumu ile cinsiyet, selektif İAK uygulama noktası, regresyon tipi, preop ICRB grubu, primer/sekonder hastalık grubu, lateralite ve İAK sonrası ek tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 12). Belirtilen özellikler açısından enükleasyon durumlarının bağımsız ve homojen olduğu belirlendi.

Enükleasyon durumu baz alınarak yapılan Kaplan-Meier analizi sonucunda İAK uygulanan hastalarda enükleasyonsuz sağ kalım oranları sırasıyla 6. ayda

%53,2 12. ayda %37,2 24. ayda %29,8 olarak hesaplandı (Grafik 2). Takip süresi ortancasının 30 ay, enükleasyona kadar geçen süre ortancasının ise 7 ay olduğu tespit edildi. Ayrıca enükleasyona kadar geçen süre ortalaması ICRB Grup C hastalarda 36,25 ay, Grup D hastalarda 12,54 ay ve Grup E hastalarda 11,86 ay idi.



Grafik 2. Glob kurtarma Kaplan-Meier analizi.

Gerçekleştirilen 72 kateterizasyon sonrasında 7 girişimde femoral arter oklüzyonu, 6 girişimde yaygın koryoretinal atrofi, 3 girişimde 3. kraniyal sinir felci, 2 girişimde nöbet, 1 girişimde retina dekolmanı, 1 girişim sonucunda ise nötropeni görüldü. Tüm hastalarda uygulama sonrası periorbital ödem gelişimi izlendi (Tablo 13). Oluşan komplikasyonlarda 2 hafta ile 3 ay arasında düzelme izlendi. Femoral arter oklüzyonu gelişen hastalarda sistemik heparinizasyon ile rekanalizasyon

sağlandı. Sekonder grupta yer alan 1 hastada orbita nüksü ve beyin metastazı sonucunda ölüm ve yine sekonder grupta yer alan 1 hastada pineoblastom görüldü.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde uygulama sonrası nörolojik sekel, inme, sekonder lösemi görülmeydi.

Tablo 13. İAK Uygulanan Hastalarda Görülen Komplikasyonlar

Olası Komplikasyonlar	%/n (kateterizasyon sayısı)
İnme	%0(0)
Nöbet	%2,78(2)
Anaflaksi	%0(0)
Oftalmik Arter Oklüzyonu	%0(0)
Femoral Arter Oklüzyonu	%9,72(7)
Diffüz Koryoretinal Atrofi	%8,33(6)
Lokalize Koryoretinal Atrofi	%0(0)
Vitreus Hemorajisi	%0(0)
Retina Dekolmanı	%1,39(1)
Nötropeni	%1,39(1)
3.Kraniyal Sinir Felci	%4,17(3)

5.TARTIŞMA

Rb, retinanın tipik olarak 5 yaşından önce ortaya çıkan malign bir tümörüdür. ABD’de her yıl sadece 350 yeni vaka görülmekle birlikte bebeklik ve çocukluk çağının en sık görülen göz içi tümörüdür. Sporadik Rb çocuklarda çoğunlukla tek taraflı olarak ortaya çıkar ve tüm Rb olgularının yaklaşık %60’ını oluşturur. Bilateral tümörler kalan %40’ını oluşturur ve bu vakalarda genellikle kromozom 13q14 üzerinde bulunan Rb1 geninde ailesel bir bileşen veya mutasyon vardır [99].

Göz içi Rb tedavi edilebilir bir malignitedir. Mevcut tedaviler hastaların hayatını ve gözlerini kurtarmayı, tedaviye bağlı sekonder malignite gibi önemli yan etkilerin insidansını azaltmayı amaçlamaktadır [100].

Sistemik kemoterapi, lazer fotokoagülasyon ve kriyoterapi gibi tedavi seçenekleri ICRB Grup A, B ve C tümörlerinin neredeyse tamamında gözün kurtarılmasında olumlu sonuçlar göstermiştir. Bununla birlikte diffüz vitreus ve subretinal tohumlar ile ileri evre (ICRB Grup D ve E) Rb vakalarında sistemik kemoterapi başarısı glob kurtarma açısından sınırlıdır [101]. Shields ve ark. [102] tek taraflı retinoblastoma sahip 49 gözü İAK ve 42 gözü sistemik KT ile tedavi etmişler ve ICRB Grup D gözlerde göz kurtarma oranını İAK ile tedavi edilenlerde anlamlı yüksek bulmuşlardır (%91). Munier ve ark. [88] İAK ile İVK’yi karşılaştırdığı ICRB Grup D hastalarda göz kurtarma oranlarını İAK’de %100, İVK’de %60 oranında bulmuşlardır.

İleri evre tümörlerde metastaz riski yüksektir ve bu tip tümörlerde standart tedavi enükleasyondur [103]. Ancak görme beklentisi düşük olan gözlerde bile globun korunmasının psikolojik ve kozmetik etkileri bulunmaktadır.

Geçtiğimiz 10 yılda intravitreal kemoterapi ve İAK gibi hedefe yönelik tedaviler ileri evre Rb olgularında glob kurtarma oranlarını dramatik bir şekilde iyileştirmiştir [104].

Retinoblastom için birkaç uygun tedavi seçeneği vardır ancak optimal bir tedavi yoktur. Bu tümörleri tedavi etmek için altın standart olan enükleasyon birçok aile açısından son çaredir. Lokal tedaviler tümör erken teşhis edildiğinde ve küçük boyutlarda olduğunda tek başına kullanılabildiği gibi sistemik kemoterapi ve İAK ile birlikte yaygın olarak da kullanılmaktadır. İAK nispeten yeni bir yöntem olmasına rağmen umut verici kısa süreli sonuçları olan minimal invaziv bir prosedürdür. İAK, sistemik kemoterapiyi lokal kemoterapiye dönüştürür ve sistemik kemoterapi ile ilişkili yan etkileri en aza indirirken, tümöre doğrudan yüksek konsantrasyonlarda kemoterapötik ajanın ulaşmasını sağlar [100].

Göz içi Rb tedavisinde İAK uzmanlaşmış merkezlerde yaygın olarak kabul gören bir tedavi yöntemidir. Mevcut mikrokaterlerin çok küçük boyutları sayesinde İKA'nın navigasyonu ve OA'nın kateterizasyonu kolaylaşmıştır.

Büyük merkezlerde yapılan son çalışmalar, İAK'nın göz içi Rb yönetiminde cesaret verici sonuçlar elde ettiğini ancak bu prosedürün endikasyonlarının, avantajlarının ve risklerinin hala aydınlatılmadığını göstermiştir [105]. Dünya

apında yaklaşık 26 ülkede kullanılmasına rağmen bu tedavi yönteminin kullanımı hakkında şimdiye kadar büyük sevk merkezleri dışında sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır [106]. Dünyanın farklı bölgelerinde gelişmekte olan ülkelerdeki çeşitli merkezlerin deneyimleri de çok önemlidir çünkü bu ülkelerdeki hastaların çoğu ileri evrede tanı almaktadır. Rb hakkında halkın bilinç ve bilgi eksikliği, hastaların erken tanı ve tedavisini engellemektedir. Hastaların sosyoekonomik durumları da sağlık hizmetlerine erişimini, tedavi ve takibe uyumunu doğrudan etkilemektedir.

Bu çalışmada selektif İAK ile tedavi edilen çoğu ileri evre göz içi Rb'li hastalardan oluşan ilk 5 yıllık klinik deneyimimizi sunuyoruz.

Rb tedavisinde İAK'nın güvenilirliği ve etkinliğini değerlendirirken örneklem büyüklüğü önemli bir rol oynamaktadır. Literatürde tedavi edilen göz sayıları 9 [107] ile 436 [108] arasında değişkenlik göstermekte olup çalışmaların en az yarısında tedavi edilen göz sayısının 40'ın altında olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da 23 hastanın 25 gözüne İAK uygulandı.

Literatürde ortalama takip süresi Peterson ve ark.'nın [109] yapmış olduğu çalışmada 8,6 ay ile Suzuki ve ark.'nın [84] yapmış oldukları çalışmada 74 ay arasında değişmekte ve çalışmaların büyük çoğunluğunda 20 ayı geçmediği grlmektedir (Tablo 15, Tablo 16). Çalışmamızda gruplardan bağımsız ortalama takip süresi ise $22,09 \pm 18,62$ ay (min-maks; 1-60 ay) idi.

Kullandığımız teknik olan transfemoral yaklaşımla OA ostium mikrokaterizasyonu literatürde de en sık kullanılan tekniklerden biridir. Kemoterapötik ajan enjeksiyonu sırasında kateter ucunun tıkaçıcı olmaması ve spazm gelişmemesi için mikrokaterin genellikle OA ostiumundan daha distale konumlandırılması önerilmez. OA ostiumunun mikrokaterizasyonu sonrası yapılan enjeksiyonlarda radyokontrast maddenin büyük ölçüde OA’da ilerlemesi ve koroidal blush oluşturmaması kemoterapötik ajanın uygulanması için yeterlidir. Hastaların çocuk olması, kemoterapötik ajanların olası etkileri ya da kateterizasyona bağlı nedenlerle seanslar arasında hemodinamik değişkenlik dikkat çekici bir durumdur [110]. OA aracılığı ile yapılan ilk seanslar sonrası artık OA’nın görüntülenemediği ya da koroidal blush’ı sağlayamadığı, bunun yerine EKA – OA anastomozlarının belirginleştiği ve koroidal blush sağladığı izlenebilmektedir. Benzer şekilde, ilk seanslarda OA akımı izlenmezken koroidal blush’ın EKA – OA anastomozları ile sağlandığı durumlarda ilerleyen seanslarda bu anastomozların regrese olduğu ve OA’nın yeniden antegrad akımla koroidal blush sağladığını görmek ve tedaviyi OA aracılığıyla devam ettirmek mümkündür. Çalışmamızda bu tür değişkenlik gösteren 4 olgu mevcuttur. Ayrıca uygulama noktası ile enükleasyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bertelli ve ark.’da [110] tedavi ettikleri 106 göze %83,7 oranında OA, %16,3 oranında ise EKA aracılığı ile İAK uygulamış ve EKA kullanımının OA’ya direkt enjeksiyon kadar etkili olduğunu ancak enükleasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığını tespit etmişlerdir. Gobin ve ark. [85] OA’nın selektif kateterizasyona uygun olmadığı durumlarda OMA anastomozu ya da mikrobalon tekniğini

uygulamışlardır. Çalışmamızda Kaneko ve ark.'nın [11] tanımladığı mikrobalon tekniği ile Sağlam ve ark.'nın [86] tanımladığı PKOM aracılığı ile retrograd yaklaşım, olası serebral iskemik komplikasyonlar nedeni ile hastaların hiçbirinde tercih edilmedi.

Yousef ve ark.'nın [111] yapmış oldukları bir çalışmada OA mikrokaterizasyonunun teknik başarısını %90 ile %100 arasında değişen oranlarda bildirmişlerdir. Çalışmamızda selektif İAK tekniği yüksek oranda teknik başarı (%97,3) ile uygulandı.

Literatürdeki çalışmalarda hasta sağ kalım oranları %96,7 ile %100 arasında değişmektedir (Tablo 15, Tablo 16). Çalışmamızda hasta sağ kalım oranları gruptan bağımsız %95,6 olarak bulunurken, primer gruptaki hastalarımızda bu oran %100, sekonder grupta ise %92 idi.

Literatürde glob kurtarma oranları primer grupta %40-%100, sekonder grupta %54,5-%100 arasında, gruplardan bağımsız genel olarak ise %30-%100 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (Tablo 15, Tablo 16). Suzuki ve ark. [83] yapmış oldukları çalışmada glob kurtarma oranlarını ICRB Grup C hastalarda %65, Grup D hastalarda %45 ve Grup E hastalarda %30 olarak saptamışlardır. Thampi ve ark. [113] ise Grup C hastalarda %100, Grup D hastalarda %50 ve Grup E hastalarda %33 olarak bildirmişlerdir (Tablo 14). Çalışmamıza dahil edilen hastaların 4'ü (ICRB Grup C) dışında geri kalanı ileri evre (ICRB Grup D-E) tümöre sahipti. İAK uygulanan tüm hastalardaki glob kurtarma oranı %44, primer ve sekonder olarak uygulandığı hastalarda ise bu oran sırasıyla %27,27 ve %57,14

olarak bulundu. Ayrıca primer ve sekonder gruplardaki glob kurtarma oranları ICRB'ye göre değerlendirildi. Primer grupta glob kurtarma oranları ICRB Grup C hastalarda %100, Grup D hastalarda %28,57 idi. Primer grupta Grup E olan 3 hastaya da enükleasyon uygulandı. Sekonder grupta glob kurtarma oranları ICRB Grup C hastalarda %66,67 , Grup D hastalarda %66,67 , Grup E hastalarda ise %40 olarak bulundu. Elde ettiğimiz sonuçlar ileri evre hasta gruplarının fazla olduğu bazı çalışmalarda genel glob kurtarma oranları ile benzerlik göstermektedir [83,87,99,107-117]. Ayrıca literatürde, genellikle primer gruptaki glob kurtarma oranlarının sekonder gruba göre daha yüksek olduğu görülmektedir. Glob kurtarma oranları Thampi ve ark. [112] ile Venturi ve ark.'nın [113] yapmış oldukları çalışmalarda ise çalışmamıza benzer şekilde sekonder grup lehine idi. Ayrıca Wai ve ark.'nın [114] 2023 yılında yayınlamış oldukları çalışmada, benzer şekilde sekonder grupta glob kurtarma oranlarını daha yüksek bulduklarını ve bu durumu primer gruptaki gözlerin büyük çoğunluğunun (%80) ICRB Grup D ve E olması ile açıklamışlardır. Biz de özellikle primer grupta glob kurtarma oranlarımızın görece düşük kalmasının, bu gruptaki hastalarımızın büyük çoğunluğunun ileri evre tümöre sahip olması, sekonder grupta yer alan hastaların %50'sine ek lokal tedavilerin uygulanmış olması, toplam girişim sayısının yaklaşık %60'ının 3 ve daha az sayıda olması, tümörün kemoterapi direnci, ilaç kalitesi, retinoblastom hakkında halkın bilinç ve bilgi eksikliği, hastaların sosyoekonomik durumu, sağlık hizmetlerine erişimi, tedavi ve takibe uyumsuzluğu ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Tablo 14. Gruplara Göre Glob Kurtarma Oranları

Çalışmalar	Göz sayısı	Gruplara göre glob kurtarma oranları(%)				
		A	B	C	D	E
Suzuki ve ark. [84]	408	100	88	65	45	30
Abramson ve ark.[115]	120	100	100	100	100	90
Chen ve ark.[116]	107		100	100	78,5	62
Shields ve ark. [117]	70		100	100	94	36
Ammanuel ve ark. [118]	43	0	90	64	69	50
Ronjanaporn ve ark.[101]	27		100	100	75	9
Munier ve ark.[88]	25				100	
Tuncer ve ark.[119]	24				67	
Ghassemi ve ark.[120]	24		100	0	72	66
Thampi ve ark.[112]	20	100	100	100	50	33
Ong ve ark.[121]	17		67	100	100	57
Parareda ve ark. [122]	12		100	100	50	
Leal-Leal ve ark.[123]	11		50	100	30	
Hua ve ark.[124]	84				42	21

Literatür tarandığında, Kaplan Meier analizi sonucunda enükleasyonsuz sağ kalım 6 aylık %83,3 [119], %95 [91], %85,4 [113] , 12 aylık %74,4 [113], %65 [125] , %69,1 [119], %66,6 [91], %40 [124] , 24 aylık %74,4 [113], %70 [85], %62,9 [119], %59,2 [91] olarak bulundu. Çalışmamızda ise Kaplan Meier analizi sonucunda enükleasyonsuz sağ kalım 6, 12, 24. aylar için sırasıyla %53,2 , %37,2 ve %29,8 olarak hesaplandı. Literatürde de belirtilen diğer faktörlere ek olarak çalışmamızdaki enükleasyonsuz sağ kalım oranlarının düşük çıkmasında bir veya iki seans alınıp enükleasyona gönderilen ileri evre hastaların çokluğu da rol oynamıştır.

Literatürde tedavi sonrası çoğunlukla tip 3 regresyon paterni izlenmektedir [119, 126]. Venturi ve ark. [113] yapmış oldukları çalışmada ise sıklıkla tip 1

regresyon paterni saptamışlardır. Çalışmamızda ise %48 ile en sık görülen regresyon paterni tip 0 idi.

İAK'de melfalan dozu glob boyutuna bağlı olup kullanılan doz genelde 2.5-7.5 mg aralığındadır. Dilüe edilmiş melfalan 1 ml/dk olacak şekilde 30 dakikada infüze edilir. Çalışmamızda Abramson ve ark.'nın tanımladığı teknikle İAK uygulaması yapıldı [10]. Tüm hastalarımızda melfalan primer kemoterapötik ajan olarak kullanılmış olup ileri evre Rb'de ve yoğun vitreus tohumları olan hastalarda ek olarak topotekan verildi. Ayrıca tümörün durumu ve hasta yaşını da göz önünde bulundurarak sekonder gruptaki 7 seansta ek olarak karboplatin enjeksiyonu yapıldı. Topotekan ve/veya karboplatin eklenmesindeki amaç, tek başına melfalan ile yeterli klinik yanıt alınmadığında veya tek ajanlı İAK ile tedavi altında iken nüks gelişen gözlerde, bir kurtarma tedavisi olarak bu ajanlardan fayda sağlamaktır. Günümüzde bu tür klinik durumlarda üçlü ajan İAK (melfalan-topotekan-karboplatin) kullanılmaktadır. Çok ajanlı İAK, olası direnç riskini azaltabilir ve çok ajanlı sistemik kemoredüksiyona benzer şekilde daha iyi terapötik sonuçlar sunabilir. Son zamanlarda, İVK ve/veya tek/iki ajanlı İAK'nin tedavi başarısızlığından sonra globu kurtarmak için üç ajanlı İAK kullanımı ile olumlu sonuçlar alındığı bildirilmiştir [127].

Tablo 15. 1998-2016 Yılları Arasında İAK İle İlgili Yayımlanan Çalışmalar

Yazar	Çalışma yılı	Uygulanan Göz Sayısı	Kateterizasyon Sayısı	Kullanılan Ajan	Primer/sekonder(sayı)	Glob Kurtarma Oranı(%)	Ort. Glob Kurtarma Oranı(%)	Metastaz(%)	Ölüm(%)	Ortalama Takip Süresi(ay)
Suzuki ve ark.(2011,Japonya)[83]	1998-2007	408	1469	M	S	60	60	2	3	74
Gobin ve ark.(2011,ABD)[85]	2006-2010	95	259	M,T, C	P(39) S(56)	82 58	70	2	0	13
Peterson ve ark.(2011,ABD)[109]	2008-2009	17	26	M	S	76,5	76,5	0	0	8,6
Munier ve ark.(2011,İsviçre)[128]	2009-2013	13	31	M	P(9) S(4)	100 100	100	0	0	7
Muen ve ark.(2012-Birleşik Krallık)[129]	2008-2010	15	Bilinmi yor	M	S	80	80	0	0	7
Thampi ve ark.(2013-ABD)[112]	2010-2012	20	40	M	P(12) S(8)	66,5 87,5	70	0	0	15
Venturi ve ark.(2013,İtalya)[113]	2010-2012	39	146	M	P(17) S(24)	41 96	79	0	0	13
Shields ve ark.(2014,ABD)[117]	2009-2013	70	198	M,T, C	P(36) S(34)	72 62	67	0	0	19
Taich ve ark.(2014,Arjantin)[130]	2011-2013	27	66	M,T	P(5) S(22)	100 59	77,8	0	0	11,7
Parareda ve ark.(2014,İspanya)[122]	2008-2012	12	33	M	P	58	58	0	0	29,5
Ghassemi ve ark.(2014,İran)[120]	2009-2012	24	Bilinmi yor	M,T, C	P(6) S(18)	84 56	62,5	0	0	16,8
Ong ve ark.(2015,Tayvan)[121]	2010-2013	17	49		P(6) S(11)	66,5 54,5	59	17,5	1	22
Akyüz ve ark.(2015,Türkiye)[125]	2011-2014	56	Bilinmi yor	M	P(44) S(12)	75 64	66	2	2	12
Abramson ve ark.(2016,ABD)[115]	2008-2015	120	418	M,T, C,Mt x	P(60) S(60)	 	97	0	0,8	36
Tuncer ve ark.(2016,Türkiye)[119]	2011-2015	24	76	M,T, C	P(grup D)	67	67	0	0	29
Micheals ve ark.(2016,ABD)[131]	2008-2013	19	87	M,T, C	bilinmi yor	bilin miy or	58	0	0	13
Leal-Leal ve ark.(2016,Meksika)[123]	bilinmiyor	11	bilinmi yor	M,T	S	55	55	0	0	57

Tablo 16. 1998-2016 Yılları Arasında İAK İle İlgili Yayınlanan Çalışmalar-Devamı

Yazar	Çalışma yılı	Uygulanan Göz Sayısı	Kateterizasyon Sayısı	Kullanılan Ajan	Primer/Sekonder(sayı)	Göz Kurtarma Oranı(%)	Ort.Göz Kurtarma Oranı(%)	Metastaz(%)	Ölüm(%)	Ortalama Takip Süresi(ay)
Reddy MA ve ark.(2017,Birleşik Krallık)[107]	2013-2015	9	27	M,T	S	66	66	0	0	21
Chen ve ark.(2017,Çin)[116]	2011-2013	107	343	M,T	P(30) S(77)	93 79	78,5	0	0	13,6
Rishi ve ark.(2017,Hindistan)[132]	2013-2016	10	38	M,T	P(2) S(8)	100 75	80	0	0	28
Ammanuel ve ark.(2018,ABD)[118]	2010-2017	43	125	M,T, C	bilinmi yor		35	0	0	31,8
Hua ve ark.(2018,Çin)[124]	2013-2015	84	200	M,T	S	30	30	0	0	14,5
Radros ve ark.(2018,İsveç)[133]	2012-2015	11	39	M	bilinmi yor	73	73	0	0	
Rojanaporn ve ark.(2019,Tayland)[101]	2009-2017	27	80	M,T, C	P(7)	57	52	3,7	3,7	32

Shields ve ark. [134] karboplatinin oftalmik vasküler skleroza neden olduğunu bildirmişlerdir. Çift taraflı olgularda melfalan dozunu azaltmak ve melfalan-topotekan kombinasyonuna yeterli cevabın alınamadığı durumlarda karboplatin kullanmayı önermişlerdir. Çalışmamızda melfalan ile kombine karboplatin kullanılan hastaların hiçbirinde oftalmik arter ilişkili komplikasyon izlenmedi.

İAK'nin oküler vasküler komplikasyonları, erken dönemde İKA veya OA oklüzyonu, geç dönemde ise iskemik koryoretinopati ve koryoretinal atrofiyi içermektedir. Suzuki ve ark.'nın [84] 343 hasta 408 göz ile yaptıkları çalışmada

%0,5 oranında koryoretinal atrofi bildirilmiştir. Shields ve ark.'nın [117] yapmış oldukları çalışmada tedavi uygulanan gözlerin %6'sında koroidal damar oklüzyonu gelişmiştir. Çalışmamızda ise 6 hasta/6 gözde (%26) yaygın koryoretinal atrofi görülürken hastaların hiçbirinde İKA veya OA oklüzyonuna rastlanılmadı.

Literatürde Pekacka'nın 23 çalışmadan oluşan derlemesinde İKA sonrası en sık görülen oküler komplikasyonlar arasında %31 göz kapağı ödemi/eritem, %11 kemozis, %8 vitreus hemorajisi, %8 vasküler komplikasyonlar ve %7 pitozis, sistemik komplikasyonlar arasında ise %27 bulantı-kusma, %26 nötropeni, %9 frontal bölgede hiperemi, %9 ateş ve %7 bronkospazm yer almaktadır [135]. Gobin ve ark. [85] 78 hastadan oluşan çalışmalarında 1 hastada geçici femoral arter oklüzyonu geliştiğini bildirmişlerdir. Kumari ve ark. [136] 13 hasta/20 göz ile yaptıkları çalışmada 3 gözde retina dekolmanı, 7 gözde koryoretinal atrofi, 6 gözde göz kapağı ödemi, 2 gözde posterior subkapsüler katarakt, 1 gözde optik atrofi, 1 hastada alında hiperpigmentasyon, 1 hastada geçici serebrovasküler tromboembolik atak bildirmişlerdir. Wai ve ark. [114] 14 hasta/14 göz ile yapmış oldukları çalışmada 1 hastada serebral enfarktüs ile ilişkili tek taraflı fokal nöbet bildirmişlerdir. Tuncer ve ark. [119] 22 hasta 24 göz ile yaptıkları çalışmada 6 hastada pitozis, 3 hastada alında hiperpigmentasyon, 5 hastada retina dekolmanı, Oto ve ark. [91] ise 30 hasta ile yapmış oldukları çalışmada 6 hastada pitozis, 1 hastada inme, 1 hastada 'blue toe sendromu', 6 hastada alında hiperpigmentasyon ve 7 hastada retina dekolmanı bildirmişlerdir. Bertelli ve ark. [110] 106 göze %83,7 oranında OA, %16,3 oranında ise EKA aracılığı ile İAK uyguladıkları bir

çalışmada, EKA aracılığı ile tedavinin kardiyak-solunum disfonksiyonları ve embolik olaylar açısından OA'ya göre daha güvenli olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda ise gerçekleştirilen 72 kateterizasyon sonrasında, 7 girişimde femoral arter oklüzyonu, 6 girişimde yaygın koryoretinal atrofi, 3 girişimde 3. kraniyal sinir felci, 2 girişimde nöbet, 1 girişimde retina dekolmanı ve 1 girişim sonucunda ise nötropeni görüldü. Tüm hastalarda uygulama sonrası periorbital ödem gelişimi izlendi. Oluşan komplikasyonlarda 2 hafta ile 3 ay arasında düzelme izlendi.

Literatürde en yüksek ölüm oranı Rojanaporn ve ark.'nın [101] yapmış oldukları çalışmada %3,7, en yüksek metastaz oranı ise Ong ve ark.'nın [121] çalışmalarında %17,5 olarak bildirilmiştir. Ayrıca Gobin ve ark. [85] 78 olgu ile yapmış oldukları çalışmada olguların 2'sinde metastaz gözlemlendiğini ve bu olguların agresif kemo-radyoterapi ile tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Honavar ve ark. [93] enükleasyon sonrası metastaz açısından yüksek riskli olan 1020 hastada adjuvan kemoterapi ile tedavi edilmeyenlerin %24'ünde, tedavi edilenlerin ise %4'ünde metastaz saptamışlardır. Çalışmamızda sekonder grupta yer alan 1 hastada orbita nüksü ve beyin metastazı sonucunda ölüm ve yine sekonder grupta yer alan 1 hastada pineoblastom gözlemlendi. Ölümle sonuçlanan tek vakada ise tedaviye uyumun zayıf ve başvuru zamanının geç olmasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılığı tek merkezli, küçük örneklemlili, karşılaştırmalı olmayan, retrospektif bir çalışma olmasıdır.

6. SONUÇ

Retinoblastomun nadir görülen bir tümör olduğu göz önüne alındığında, selektif İAK deneyimimizin literatüre katkısı olacağını düşünmekteyiz. 2017 yılında uygulamaya başladığımız retinoblastomlu hastalara yönelik selektif İAK tedavisinde önemli bir komplikasyonla karşılaşılmaksızın yüksek bir teknik başarı oranı (%97,3) elde edilmiştir. Çalışmamızda göz kurtarma oranları sekonder grupta (%57,14), primer gruba (%27,27) göre belirgin yüksek bulunmuştur. Uygulama noktası ile enükleasyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. İlk 5 yıllık deneyimimiz İAK'nin ileri evre Rb'li hastalarda güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Ancak daha uzun süreli ve daha çok sayıda hasta grupları ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Fabian, I.D., et al., *Global retinoblastoma presentation and analysis by national income level*. JAMA oncology, 2020. **6**(5): p. 685-695.
2. Houston, S.K., et al., *Current update on retinoblastoma*. International ophthalmology clinics, 2011. **51**(1): p. 77.
3. Abramson, D.H., et al., *Presenting signs of retinoblastoma*. The Journal of pediatrics, 1998. **132**(3): p. 505-508.
4. Atalay, H. and M. Hasanreisoglu, *Retinoblastom*. 2022.
5. Pawius, P., *Observatio XXIII. Tumor oculorum*. Observationes Anatomicae Selectiores Appended to: Bartholinus T. Historiarum Anatomicarum Rariorum, Centuria III & IV. Copenhagen: Denmark Petrus Morsing. **1657**.
6. Wardrop, J., *Observations on Fungus Hæmatodes Or Soft Cancer: In Several of the Most Important Organs of the Human Body: Containing Also a Comparative View of the Structure of Fungus Hæmatodes and Cancer. With Cases and Dissections*. 1809: G. Ramsay.
7. Verhoeff, F. and E. Jackson. *Minutes of the proceedings*. in *62nd annual meeting*. Trans Am Ophthalmol Soc. 1926.
8. Murphree, A.L., et al., *Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma*. Archives of ophthalmology, 1996. **114**(11): p. 1348-1356.
9. Hilgartner, H., *Report of a case of double glioma treated with x-ray*. Texas Med J, 1903. **18**: p. 322.
10. Abramson, D.H., et al., *A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphalan for intraocular retinoblastoma: initial results*. Ophthalmology, 2008. **115**(8): p. 1398-1404. e1.
11. Yamane, T., A. Kaneko, and M. Mohri, *The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma*. International journal of clinical oncology, 2004. **9**: p. 69-73.
12. Kivelä, T., *The epidemiological challenge of the most frequent eye cancer: retinoblastoma, an issue of birth and death*. 2009, BMJ Publishing Group Ltd. p. 1129-1131.

13. Sanders, B., G. Draper, and J. Kingston, *Retinoblastoma in Great Britain 1969-80: incidence, treatment, and survival*. British Journal of Ophthalmology, 1988. **72**(8): p. 576-583.
14. Silvera, V., et al., *Retinoblastoma: What the neuroradiologist needs to know*. American Journal of Neuroradiology, 2021. **42**(4): p. 618-626.
15. Tajima, Y., et al., *Photoreceptor differentiation of retinoblastoma: an electron microscopic study of 29 retinoblastomas*. Pathology international, 1994. **44**(12): p. 837-843.
16. Sun, X., et al., *Immunohistochemical studies of retinoblastoma*. Japanese journal of ophthalmology, 1990. **34**(2): p. 149-157.
17. Tuncer, S., *Retinoblastom*. Klinik Gelişim, 2012. **25**: p. 56-65.
18. Knudson Jr, A.G., *Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 1971. **68**(4): p. 820-823.
19. Nurdan, T., *Retinoblastoma ve Genetik*. 2010: p. 7-15.
20. Mendoza, P.R. and H.E. Grossniklaus, *The biology of retinoblastoma*. Progress in molecular biology and translational science, 2015. **134**: p. 503-516.
21. Xu, K., et al., *Preimplantation genetic diagnosis for retinoblastoma: the first reported liveborn*. American journal of ophthalmology, 2004. **137**(1): p. 18-23.
22. Hayreh, S., *Orbital vascular anatomy*. Eye, 2006. **20**(10): p. 1130-1144.
23. Huynh-Le, P., Y. Natori, and T. Sasaki, *Surgical anatomy of the ophthalmic artery: its origin and proximal course*. Neurosurgery, 2005. **57**(4 Suppl): p. 236-41; discussion 236.
24. Lang, J. and I. Kageyama, *The ophthalmic artery and its branches, measurements and clinical importance*. Surgical and radiologic anatomy: SRA, 1990. **12**(2): p. 83-90.
25. Nishio, S., et al., *Microsurgical anatomy around the origin of the ophthalmic artery with reference to contralateral pterional surgical approach to the carotid-ophthalmic aneurysm*. Acta neurochirurgica, 1985. **76**: p. 82-89.
26. Hayreh, S.S. and R. Dass, *The ophthalmic artery: I. Origin and intra-cranial and intra-canalicular course*. The British journal of ophthalmology, 1962. **46**(2): p. 65.

27. Kocabiyik, N., B. Yalcin, and H. Ozan, *The morphometric analysis of the central retinal artery*. Ophthalmic and Physiological Optics, 2005. **25**(4): p. 375-378.
28. Singh, S. and R. Dass, *The central artery of the retina I. Origin and course*. The British journal of ophthalmology, 1960. **44**(4): p. 193.
29. Perrini, P., et al., *A microsurgical study of the anatomy and course of the ophthalmic artery and its possibly dangerous anastomoses*. Journal of neurosurgery, 2007. **106**(1): p. 142-150.
30. Hayreh, S.S., *The ophthalmic artery: III. Branches*. The British journal of ophthalmology, 1962. **46**(4): p. 212.
31. Varma, D., et al., *A review of central retinal artery occlusion: clinical presentation and management*. Eye, 2013. **27**(6): p. 688-697.
32. Parsa, C.F., E. Cheeseman Jr, and I.H. Maumenee, *Demonstration of exclusive cilioretinal vascular system supplying the retina in man: vacant discs*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1998. **96**: p. 95.
33. Levin, M.L., et al., *Angiographically normal central retinal artery following the total resection of an optic nerve glioma*. Journal of Neuro-Ophthalmology, 1986. **6**(1): p. 1-8.
34. Hegde, V., S. Deokule, and T. Matthews, *A case of a cilioretinal artery supplying the entire retina*. Clinical Anatomy: The Official Journal of the American Association of Clinical Anatomists and the British Association of Clinical Anatomists, 2006. **19**(7): p. 645-647.
35. Geibprasert, S., et al., *Dangerous extracranial–intracranial anastomoses and supply to the cranial nerves: vessels the neurointerventionalist needs to know*. American journal of neuroradiology, 2009. **30**(8): p. 1459-1468.
36. Standring, S., *Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice*. 2021: Elsevier Health Sciences.
37. Matsumura, Y. and M. Nagashima, *Anatomical variations in the origin of the human ophthalmic artery with special reference to the cavernous sinus and surrounding meninges*. Cells Tissues Organs, 1999. **164**(2): p. 112-121.
38. Bonasia, S., M. Bojanowski, and T. Robert, *Embryology and anatomical variations of the ophthalmic artery*. Neuroradiology, 2020. **62**: p. 139-152.

39. Bertelli, E., M. Regoli, and S. Bracco, *An update on the variations of the orbital blood supply and hemodynamic*. Surgical and Radiologic Anatomy, 2017. **39**: p. 485-496.
40. Dilenge, D. and G. Ascherl, *Variations of the ophthalmic and middle meningeal arteries: relation to the embryonic stapedia artery*. American journal of Neuroradiology, 1980. **1**(1): p. 45-54.
41. Lombardi, G., *Ophthalmic artery anomalies*. Ophthalmologica, 1969. **157**(5): p. 321-327.
42. Agarwal, N., et al., *Persistent vestige of dorsal ophthalmic artery: a case report*. Journal of NeuroInterventional Surgery, 2013. **5**(4): p. e25-e25.
43. Gailloud, P., L. Gregg, and D.S.M. Ruiz, *Developmental anatomy, angiography, and clinical implications of orbital arterial variations involving the stapedia artery*. Neuroimaging Clinics of North America, 2009. **19**(2): p. 169-179.
44. Pretterklieber, M., A. Schindler, and E. Krammer, *Unilateral persistence of the dorsal ophthalmic artery in man*. Cells Tissues Organs, 1994. **149**(4): p. 300-305.
45. Fiore, D., et al., *Persistent dorsal ophthalmic artery: report of a case with associated fibromuscular hyperplasia of the extracranial internal carotid artery and multiple cerebral aneurysms*. Neurochirurgia, 1981. **24**(03): p. 106-108.
46. Balci, S. and A. Arat, *Unusual ophthalmic artery origin: Implications for intraarterial chemotherapy of retinoblastoma*. Interventional Neuroradiology, 2019. **25**(6): p. 638-643.
47. Akdemir Aktaş, H., et al., *Investigation into the ophthalmic artery and its branches by superselective angiography*. Interventional Neuroradiology, 2022. **28**(6): p. 737-745.
48. Morris, P., *Practical neuroangiography*. 2007: Lippincott Williams & Wilkins.
49. Gabriele, O.F. and D. Bell, *Ophthalmic origin of the middle meningeal artery*. Radiology, 1967. **89**(5): p. 841-844.
50. Picard, L., *Radiological anatomy of the origin of the ophthalmic artery*. Mod Probl Ophthalmol, 1975. **14**: p. 164-169.

51. Schumacher, M. and A. Wakhloo, *An orbital arteriovenous malformation in a patient with origin of the ophthalmic artery from the basilar artery*. American journal of neuroradiology, 1994. **15**(3): p. 550-553.
52. Louw, L., *Different ophthalmic artery origins: embryology and clinical significance*. Clinical Anatomy, 2015. **28**(5): p. 576-583.
53. Lasjaunias, P., *Maxillary artery blood supply to the orbit: normal and pathological aspects*. Neuroradiology, 1975. **9**: p. 87-97.
54. Ortiz, M.V. and I.J. Dunkel, *Retinoblastoma*. Journal of child neurology, 2016. **31**(2): p. 227-236.
55. Balmer, A. and F. Munier, *Differential diagnosis of leukocoria and strabismus, first presenting signs of retinoblastoma*. Clinical ophthalmology, 2007. **1**(4): p. 431-439.
56. Jenkinson, H., *Retinoblastoma: diagnosis and management—the UK perspective*. Archives of Disease in Childhood, 2015. **100**(11): p. 1070-1075.
57. Meel, R., V. Radhakrishnan, and S. Bakhshi, *Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma*. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology, 2012. **33**(02): p. 80-88.
58. Kim, J.W., et al., *Retcam fluorescein angiography findings in eyes with advanced retinoblastoma*. British Journal of Ophthalmology, 2014. **98**(12): p. 1666-1671.
59. Shields, J. and C. Shields, *Diagnostic approaches to retinoblastoma*. Intraocular Tumors: A Text and Atlas. Philadelphia: WB Saunders, 1992: p. 363-76.
60. Seider, M.I., D.S. Grewal, and P. Mruthyunjaya, *Portable optical coherence tomography detection or confirmation of ophthalmoscopically invisible or indeterminate active retinoblastoma*. Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina, 2016. **47**(10): p. 965-968.
61. Oğuz, V., et al., *Retinoblastomda ekografik ve bilgisayarlı tomografik kriterin değerlendirilmesi*. Gunalp I, Hasanreisoglu B, Duman S ve ark.(Ed. ler). TOD XXIV. Ulus. Kong. Bült, 1990. **2**: p. 169-171.
62. Razek, A.A.K.A., S. Elkhamary, and A. Mousa, *Differentiation between benign and malignant orbital tumors at 3-T diffusion MR-imaging*. Neuroradiology, 2011. **53**: p. 517-522.

63. Galluzzi, P., et al., *Retinoblastoma: abnormal gadolinium enhancement of anterior segment of eyes at MR imaging with clinical and histopathologic correlation*. Radiology, 2003. **228**(3): p. 683-690.
64. Brisse, H.J., et al., *Relevance of CT and MRI in retinoblastoma for the diagnosis of postlaminar invasion with normal-size optic nerve: a retrospective study of 150 patients with histological comparison*. Pediatric radiology, 2007. **37**: p. 649-656.
65. Nicholson, D.H. and E. Norton, *Diffuse infiltrating retinoblastoma*. Transactions of the American Ophthalmological Society, 1980. **78**: p. 265.
66. Cassoux, N., et al., *Retinoblastoma: update on current management*. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2017. **6**(3): p. 290-295.
67. Reese, A. and R. Ellsworth, *The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy*. Transactions-American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology, 1963. **67**: p. 164-172.
68. Shields, C.L., et al., *The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success*. Ophthalmology, 2006. **113**(12): p. 2276-2280.
69. Mirzayev, I., et al., *The final diagnosis: retinoblastoma or pseudoretinoblastoma*. Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus, 2021. **58**(3): p. 161-167.
70. Kiratlı, H. and B. Tarlan, *Current Trends in The Management of Retinoblastoma*. 2014.
71. Chawla, B., A. Jain, and R. Azad, *Conservative treatment modalities in retinoblastoma*. Indian journal of ophthalmology, 2013. **61**(9): p. 479.
72. Shields, C.L., et al., *Thermotherapy for retinoblastoma*. Archives of ophthalmology, 1999. **117**(7): p. 885-893.
73. Shields, C.L., et al., *Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long-term tumor control and treatment complications in 208 tumors*. Ophthalmology, 2001. **108**(11): p. 2116-2121.
74. Wong, F.L., et al., *Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk*. Jama, 1997. **278**(15): p. 1262-1267.
75. Kingston, J.E., et al., *Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma*. Archives of Ophthalmology, 1996. **114**(11): p. 1339-1343.

76. Shields, C.L., et al., *Targeted retinoblastoma management: when to use intravenous, intra-arterial, periocular, and intravitreal chemotherapy*. Current opinion in ophthalmology, 2014. **25**(5): p. 374-385.
77. Sullivan, E.M., et al., *Pathologic risk-based adjuvant chemotherapy for unilateral retinoblastoma following enucleation*. Journal of pediatric hematology/oncology, 2014. **36**(6): p. e335.
78. Abramson, D.H., C.M. Frank, and I.J. Dunkel, *A phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma*. Ophthalmology, 1999. **106**(10): p. 1947-1950.
79. Murray, T.G., et al., *Subconjunctival carboplatin therapy and cryotherapy in the treatment of transgenic murine retinoblastoma*. Archives of Ophthalmology, 1997. **115**(10): p. 1286-1290.
80. Mulvihill, A., et al., *Ocular motility changes after subtenon carboplatin chemotherapy for retinoblastoma*. Archives of ophthalmology, 2003. **121**(8): p. 1120-1124.
81. Mendoza, P.R. and H.E. Grossniklaus, *Therapeutic options for retinoblastoma*. Cancer Control, 2016. **23**(2): p. 99-109.
82. Kiribuchi, M., *Radiation therapy for malignant intraocular tumors*. Ganka. Ophthalmology, 1966. **8**(4): p. 268-303.
83. INOMATA, M. and A. KANEKO, *Chemosensitivity profiles of primary and cultured human retinoblastoma cells in a human tumor clonogenic assay*. Japanese Journal of Cancer Research GANN, 1987. **78**(8): p. 858-868.
84. Suzuki, S., et al., *Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis*. Ophthalmology, 2011. **118**(10): p. 2081-2087.
85. Gobin, Y.P., et al., *Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience*. Archives of ophthalmology, 2011. **129**(6): p. 732-737.
86. Saglam, M., et al., *An alternative technique of the superselective catheterization of the ophthalmic artery for intra-arterial chemotherapy of the retinoblastoma: retrograde approach through the posterior communicating artery to the ophthalmic artery*. Neuroradiology, 2014. **56**: p. 751-754.

87. Daniels, A.B., et al., *Pharmacokinetics, tissue localization, toxicity, and treatment efficacy in the first small animal (rabbit) model of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma*. Investigative ophthalmology & visual science, 2018. **59**(1): p. 446-454.
88. Munier, F.L., et al., *First-line intra-arterial versus intravenous chemotherapy in unilateral sporadic group D retinoblastoma: evidence of better visual outcomes, ocular survival and shorter time to success with intra-arterial delivery from retrospective review of 20 years of treatment*. British Journal of Ophthalmology, 2017. **101**(8): p. 1086-1093.
89. Schaiquevich, P., et al., *Ocular pharmacology of chemotherapy for retinoblastoma*. Retina, 2017. **37**(1): p. 1-10.
90. Abramson, D.H., et al., *Treatment of retinoblastoma in 2015: agreement and disagreement*. JAMA ophthalmology, 2015. **133**(11): p. 1341-1347.
91. Oto, B.B., A.M. Sarıcı, and O. Kızılkılıç, *Superselective intra-arterial chemotherapy treatment for retinoblastoma: clinical experience from a tertiary referral centre*. Canadian Journal of Ophthalmology, 2020. **55**(5): p. 406-412.
92. Eagle Jr, R.C., *High-risk features and tumor differentiation in retinoblastoma: a retrospective histopathologic study*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2009. **133**(8): p. 1203-1209.
93. Honavar, S.G., et al., *Postenucleation adjuvant therapy in high-risk retinoblastoma*. Archives of Ophthalmology, 2002. **120**(7): p. 923-931.
94. Uusitalo, M.S., et al., *Evaluation of chemoprophylaxis in patients with unilateral retinoblastoma with high-risk features on histopathologic examination*. Archives of Ophthalmology, 2001. **119**(1): p. 41-48.
95. Dunphy, E.B., *The Story of Retinoblastoma: The XX Edward Jackson Memorial Lecture*. American journal of ophthalmology, 1964. **58**(4): p. 539-552.
96. Kivelä, T., *Trilateral retinoblastoma: a meta-analysis of hereditary retinoblastoma associated with primary ectopic intracranial retinoblastoma*. Journal of Clinical Oncology, 1999. **17**(6): p. 1829-1829.
97. De Potter, P., C.L. Shields, and J.A. Shields, *Clinical variations of trilateral retinoblastoma: a report of 13 cases*. 1994, SLACK Incorporated Thorofare, NJ. p. 26-31.

98. Shields, C.L., et al., *Chemoreduction for retinoblastoma may prevent intracranial neuroblastic malignancy (trilateral retinoblastoma)*. Archives of Ophthalmology, 2001. **119**(9): p. 1269-1272.
99. Aerts, I., et al., *Retinoblastoma*. Orphanet journal of rare diseases, 2006. **1**: p. 1-11.
100. Shields, C.L. and J.A. Shields, *Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy*. Current opinion in ophthalmology, 2010. **21**(3): p. 203-212.
101. Rojanaporn, D., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: 8-year experience from a tertiary referral institute in Thailand*. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2019. **8**(3): p. 211-217.
102. Shields, C.L., et al., *Unilateral retinoblastoma managed with intravenous chemotherapy versus intra-arterial chemotherapy. Outcomes based on the international classification of retinoblastoma*. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology, 2016. **5**(2): p. 97-103.
103. Rootman, J., et al., *Orbital extension of retinoblastoma: a clinicopathological study*. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, 1978. **13**(2): p. 72-80.
104. Shields, C.L., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 341 consecutive eyes (1,292 infusions): comparative analysis of outcomes based on patient age, race, and sex*. Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2021. **25**(3): p. 150. e1-150. e9.
105. Chantada, G. and P. Schaiquevich, *Management of retinoblastoma in children: current status*. Pediatric Drugs, 2015. **17**: p. 185-198.
106. Grigorovski, N., et al., *Use of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: results of a survey*. International journal of ophthalmology, 2014. **7**(4): p. 726.
107. Reddy, M.A., et al., *Reduction of severe visual loss and complications following intra-arterial chemotherapy (IAC) for refractory retinoblastoma*. British Journal of Ophthalmology, 2017. **101**(12): p. 1704-1708.
108. Francis, J.H., et al., *Ten-year experience with ophthalmic artery chemosurgery: ocular and recurrence-free survival*. PLoS One, 2018. **13**(5): p. e0197081.

109. Peterson, E.C., et al., *Selective ophthalmic artery infusion of chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: initial experience with 17 tumors*. Journal of neurosurgery, 2011. **114**(6): p. 1603-1608.
110. Bertelli, E., et al., *Hemodynamic and anatomic variations require an adaptable approach during intra-arterial chemotherapy for intraocular retinoblastoma: alternative routes, strategies, and follow-up*. American Journal of Neuroradiology, 2016. **37**(7): p. 1289-1295.
111. Yousef, Y.A., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a systematic review*. JAMA ophthalmology, 2016. **134**(5): p. 584-591.
112. Thampi, S., et al., *Superselective intra-arterial melphalan therapy for newly diagnosed and refractory retinoblastoma: results from a single institution*. Clinical Ophthalmology, 2013: p. 981-989.
113. Venturi, C., et al., *Superselective ophthalmic artery infusion of melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results from 140 treatments*. Acta Ophthalmologica, 2013. **91**(4): p. 335-342.
114. Wai, Y.Z., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: Experience from the pediatric ophthalmology referral center in Malaysia with literature review*. Taiwan Journal of Ophthalmology, 2023.
115. Abramson, D.H., et al., *Simultaneous bilateral ophthalmic artery chemosurgery for bilateral retinoblastoma (tandem therapy)*. PLoS One, 2016. **11**(6): p. e0156806.
116. Chen, M., et al., *Outcome of intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma and its influencing factors: a retrospective study*. Acta ophthalmologica, 2017. **95**(6): p. 613-618.
117. Shields, C.L., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in 70 eyes: outcomes based on the international classification of retinoblastoma*. Ophthalmology, 2014. **121**(7): p. 1453-1460.
118. Ammanuel, S., et al., *Improved procedural safety following protocol changes for selective ophthalmic arterial infusion of chemotherapy for treatment of ocular retinoblastoma*. Interventional Neuroradiology, 2018. **24**(3): p. 345-350.
119. Tuncer, S., et al., *Superselective intra-arterial chemotherapy in the primary management of advanced intra-ocular retinoblastoma: first 4-year experience from a single institution in Turkey*. Acta ophthalmologica, 2016. **94**(7): p. e644-e651.

120. Ghassemi, F., et al., *Outcome of retinoblastoma following limited sessions of intra-arterial chemotherapy in Iran*. Iranian Journal of Radiology, 2014. **11**(3).
121. Ong, S.J., et al., *Selective ophthalmic arterial injection of melphalan for intraocular retinoblastoma: a 4-year review*. Japanese Journal of Ophthalmology, 2015. **59**: p. 109-117.
122. Parareda, A., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma. Challenges of a prospective study*. Acta ophthalmologica, 2014. **92**(3): p. 209-215.
123. Leal-Leal, C.A., et al., *Globe salvage with intra-arterial topotecan-melphalan chemotherapy in children with a single eye*. Revista de Investigación Clínica, 2016. **68**(3): p. 137-142.
124. Hua, J., et al., *Intra-arterial chemotherapy as second-line treatment for advanced retinoblastoma: a 2-year single-center study in China*. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2018. **14**(1): p. 106-110.
125. Akyüz, C., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a single-center experience*. Ophthalmologica, 2015. **234**(4): p. 227-232.
126. Ghassemi, F., et al., *Five-year experience in treatment of retinoblastoma with intra-arterial chemotherapy: a single-center analysis*. Journal of Current Ophthalmology, 2021. **33**(4): p. 468.
127. Marr, B.P., et al., *Three-drug intra-arterial chemotherapy using simultaneous carboplatin, topotecan and melphalan for intraocular retinoblastoma: preliminary results*. British journal of ophthalmology, 2012. **96**(10): p. 1300-1303.
128. Munier, F.L., et al., *Occurrence of sectoral choroidal occlusive vasculopathy and retinal arteriolar embolization after superselective ophthalmic artery chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma*. Retina, 2011. **31**(3): p. 566-573.
129. Muen, W.J., et al., *Efficacy and complications of super-selective intra-ophthalmic artery melphalan for the treatment of refractory retinoblastoma*. Ophthalmology, 2012. **119**(3): p. 611-616.
130. Taich, P., et al., *Clinical pharmacokinetics of intra-arterial melphalan and topotecan combination in patients with retinoblastoma*. Ophthalmology, 2014. **121**(4): p. 889-897.

131. Michaels, S.T., et al., *Selective ophthalmic artery infusion chemotherapy for advanced intraocular retinoblastoma: CCHMC early experience*. Journal of pediatric hematology/oncology, 2016. **38**(1): p. 65-69.
132. Rishi, P., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: two-year results from tertiary eye-care center in India*. Indian Journal of Ophthalmology, 2017. **65**(4): p. 311.
133. Radros, J., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma in Sweden-evaluation of treatment efficacy and complications*. Acta ophthalmologica, 2018. **96**(8): p. e1040-e1041.
134. Shields, C.L., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds*. Archives of Ophthalmology, 2011. **129**(11): p. 1399-1406.
135. Pekacka, A., *The role of intraarterial chemotherapy in the management of retinoblastoma*. Journal of ophthalmology, 2020. **2020**.
136. Kumari, N., et al., *Intra-arterial chemotherapy in refractory and advanced intraocular retinoblastoma*. Indian Journal of Ophthalmology, 2023. **71**(2): p. 436.

8.ÖZET

RETİNOBLASTOMLU HASTALARDA SELEKTİF İNTRA-ARTERİYEL KEMOTERAPİ UYGULAMASI

Retinoblastom öncül retinal hücrelerden köken alan, çocukluk çağında en sık görülen ve tedavi edilmediği takdirde ölümcül olabilen bir göz içi tümörüdür. Retinoblastomda tedavi hastanın yaşı, hastalığın lateralitesi, evresi ve etkilenen gözdeki görme potansiyeli gibi unsurlar dikkate alınarak planlanmaktadır. Tedavideki temel amaç sağ kalım olup glob ve görme fonksiyonlarının korunması ise ikinci sırada gelmektedir. Sistemik ve intra-arteriyel kemoterapi, günümüzde retinoblastom tedavisinde tüm dünyada en sık kullanılan tedavi seçenekleridir. Bu retrospektif çalışmada retinoblastomlu hastalarda intra-arteriyel kemoterapi tedavisinin kliniğimizde uygulanır hale getirilmesi, tedaviyi etkin kılacak ve komplikasyonları en aza indirgeyecek şekilde yöntemin girişimsel radyolojik tekniğinin yerleştirilmesi ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. 11'i primer, 12'si sekonder toplam 23 hastanın 25 gözüne başarılı bir şekilde uygulanan 72 seansın 47'si oftalmik arter, 25'i eksternal karotid arter kateterizasyonu ile gerçekleştirildi. ICRB'ye göre hastaların 4'ü Grup C , 11'i Grup D ve 8'i Grup E olarak sınıflandırıldı. Glob kurtarma oranları Grup C, D ve E'de sırasıyla %75, %54,55 ve %25, gruplardan bağımsız olarak ise % 44 oranında saptanmış olup sekonder grupta (%57,14), primer gruba (%27,27) göre belirgin yüksek bulundu. Ayrıca, uygulama noktası ile enükleasyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi. Enükleasyonsuz sağ kalım oranları 6, 12 ve 24. aylar

için sırasıyla %53,2 , %37,2 ve %29,8 olarak bulundu. Sonuç olarak, İAK ileri evre retinoblastomlu hastalarda güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler; İntra-arteriyel kemoterapi, retinoblastom, glob
kurtarma



9.SUMMARY

SELECTIVE INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY PROCEDURE IN PATIENTS WITH RETINOBLASTOMA

Retinoblastoma originates from retinal cells and is the most prevalent intraocular tumour in childhood. It could lead to fatality if not treated. Treatment of retinoblastoma is planned according to the patient's age, laterality, stage and visual potential in the affected eye. The main aim of treatment is survival and preservation of globe and visual functions is the second priority. Systemic and intra-arterial chemotherapy are the most commonly used treatment options for retinoblastoma worldwide. In this retrospective study, we aimed to make intra-arterial chemotherapy treatment available in our clinics in patients with retinoblastoma, to establish the interventional radiological technique, to make the treatment effective and to minimise complications, and to evaluate the treatment efficacy. Out of 72 sessions successfully performed in 25 eyes of 23 patients (11 primary and 12 secondary), 47 were performed with ophthalmic artery catheterisation and 25 with external carotid artery catheterisation. According to ICRB, 4 patients were classified as Group C, 11 patients as Group D and 8 patients as Group E. Globe salvage rates were 75%, 54.55% and 25% in Group C, D and E, respectively, and 44% independently of the groups, and were significantly higher in the secondary group (57.14%) than in the primary group (27.27%). In addition, there was no statistically significant relationship between the route of application and enucleation. Enucleation free survival rates at 6, 12 and 24 months were 53.2%,

37.2% and 29.8%, respectively. In conclusion, IAC is a safe and effective treatment modality in patients with advanced retinoblastoma.

Keywords; Intra-arterial chemotherapy, retinoblastoma, globe salvage



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı:

Soyadı:

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi:

Yabancı Dili: