

Orbital Yayılımlı Bir Retinoblastom Olgusunun Tedavisi*

Üzeyir GÜNENÇ**, Kamer Mutafoğlu UYSAL***, Rıza ÇETİNGÖZ****,
Aydanur KARGI*****, Nur OLGUN*****

OZET

Sol gözünde 5 aydır progresyon gösteren proptosis ve periorbital inflamasyonu ve bir yıllık lökokori öyküsü bulunan 2.5 yaşında bir kız çocuğu kliniğimize başvurmuştur. Bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme büyük ve kalsifiye kitle ile dolu sol gözün optik sinirinin belirgin olarak genişlediği ve lateral rektus kasına yayılım olduğu saptanmıştır. İğne biyopsisi sonucu retinoblastom tanısını desteklemiştir.

Hasta kombine sistemik kemoterapi (vinkristin, siklofosamid, metotreksat) ve radyoterapi tedavisine belirgin olarak cevap vermiş, optik sinir ve orbital dokuların normal boyutlara dönmesi sonrası göze enükleasyon uygulanmış, orbita içine silikon sfer implante edilmiştir. Histopatolojik inceleme sonucu cerrahi olarak çıkarılan konjonktiva, kas dokuları ve optik sinirde tümör infiltrasyonuna rastlanmamış, intraoküler tümörün tamamı nekrotik bulunmuştur.

Orbital invazyon gösteren geçmiş retinoblastomlu olgularda cerrahi öncesi kemoterapi ve radyoterapi ile tedavinin önemi vurgulanmıştır.

ANAHTAR KELİMELEER : Retinoblastom, Kemoterapi, radyoterapi, enükleasyon.

THE MANAGEMENT OF A CASE OF RETINOBLASTOMA WITH ORBITAL INVOLVEMENT SUMMARY

A 2 - 5 year - old girl presented with a history of leucocoria, progressive proptosis and periorbital inflammation of her left eye for 5 months. Computerized tomograms and magnetic resonance imaging demonstrated a large calcified left eye with markedly enlarged optic nerve and lateral rectus muscle invasion of the tumor. Based on the needle biopsy reports the diagnosis of retinoblastoma was strongly suggested.

The patient was treated with combined chemotherapy (vincristine, cyclophosphamide, methotrexate) and radiotherapy which resulted in marked response. After normalization of the optic nerve and orbital tissues, the eye was enucleated and a silicon sphere was implanted into the orbit. The histopathologic examination revealed no tumor cells in excised conjunctiva, muscle tissues and optic nerve and the tumor inside the glob was necrotic.

The importance of preoperative chemotherapy and radiotherapy in the treatment of delayed retinoblastoma with orbital invasion was emphasized.

KEY WORDS : Retinoblastoma, chemotherapy, radiotherapy, enucleation.

(*) XXXI. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresinde sunulmuştur.
(**) Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniv.Tıp Fak.Göz Hast.Anabilim Dalı.
(***) Uzm.Dr., Dokuz Eylül Üniv.Tıp Fak.Pediyatrik Onkoloji Anabilim Dalı.
(****) Yar.Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak.Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı.
(*****) Doç.Dr., Dokuz Eylül Üniv.Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı.
(*****) Prof.Dr., Dokuz Eylül Üniv.Tıp Fakültesi Pediyatrik Onkoloji Anabilim Dalı.

Retinoblastom tedavisinde kemoterapiye genellikle uzak metastaz saptandığında veya orbita ve optik sinire lokal invazyon görüldüğünde başvurulmaktadır¹. Ancak, hastalığın ender görülmesi ve genellikle **göz dışı** yayılım gelişmeden enükleasyon yapılması, çeşitli kemoterapötik ajanlarla yapılan tedaviler konusunda henüz standart bir yaklaşım oluşmasına izin vermemiştir². Burada 1 yıllık lökokori öyküsü ve 5 ayda gelişen ileri proptosis sonucu gecikmiş olarak hastaneye başvuran ve tanı konulduktan sonra, önce kombine kemoterapi ve radyoterapi uygulanan ve ardından cerrahi girişim yapılan bir olgu sunulmaktadır. Bu olgu sunumunun amacı orbital invazyon gösteren gecikmiş retinoblastom hastalarında cerrahi öncesi kemoterapi ve radyoterapinin önemini vurgulamaktadır.

OLGU SUNUMU

2.5 yaşında kız hasta sol gözde kitle nedeniyle 8.11.1996 tarihinde Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına başvurdu. Öyküsünden bir yaşındayken sol göz bebeğinde beyaz bir leke farkedildiği, göz kapağında giderek bir şişlik belirdiği ve başvurduğu göz hekiminin "göz tansiyonu" tanısı koyduğu, ancak sonrasında tetkik ve tedavi için herhangi bir sağlık kurumuna başvurmadıkları öğrenildi. Son 5 ayda gözün ileri derecede şişmesi ve ağrılı bir durum alması sonucu kliniğimize başvuran hastanın yapılan muayenesinde; göz ileri derecede proptotik ve konjonktiva aşırı kemotik olarak izlenmiş, ön segmentte rubeosis iridis ve lökokori saptanmıştır (Resim 1). Sağ gözde herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Oküler ultrasonografide; sol gözü tamamen dolduran ileri derecede büyük, orta amplitütte regüler eko veren kitle saptanmış, bilgisayarlı orbita tomografisi ve manyetik rezonans görüntüleme; büyümüş göz küresinin içinde vitreusu ta-

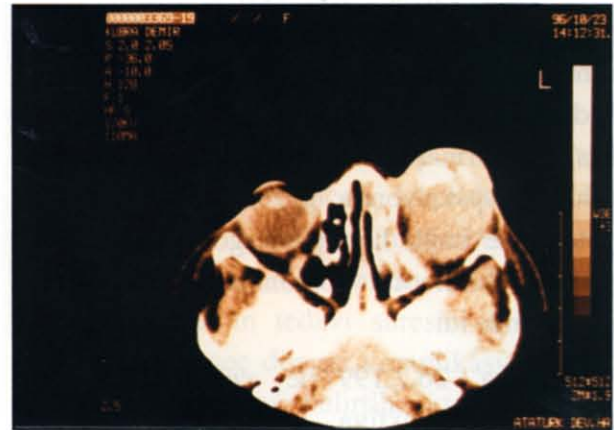


Resim 1.

mamen dolduran ve yer yer kalsifik alanlar içeren 32x40x70 mm boyutlarında solid kitle görünümü, lateral rektus kası invazyonu ve optik sinir kalınlaşması tesbit edilmiştir (Resim 2). Bu görüntüleme bulguları ve bize refere eden hastanede daha önceden yapılan iğne aspirasyon biyopsi materyalinin histopatolojik değerlendirmesi sonucu, küçük kümeler oluşturmuş, oval yuvarlak nükleuslu ve kaba kromatinli malign hücreler saptanmasının ışığı altında hastaya Retinblastom tanısı konuldu.

Metastaz araştırması yönünden yapılan çalışmalarda; akciğer grafisinde, beyin omirilik sıvısı yaymasında ve kemik iliği aspirasyon materyalinde tutulum lehine bulgu saptanmadı.

Pediyatrik tümörler konseyinde olgu değerlendirildi. Optik sinir tutulum ve orbita in-



Resim 2.

vazyonu nedeniyle bu aşamada yapılacak enükleasyonun disseminasyon riski taşıması nedeniyle cerrahi öncesi kitlenin lokal kontrolü açısından öncelikle radyoterapi başlama-sına, sistemik kontrole yönelik olarak da eş zamanlı olarak kemoterapi ile kombine tedavi uygulanmasına karar verildi (12.11.1996).

Kombine kemoterapi şeması:

Vinkristin (VCR): 1.5 mg/m², İV, 15 günde bir
Siklofosfamid (CYC): 300 mg/m², İV, 15 günde bir,

(VCR ve CYC **dönüşümlü** haftalık tedavi olarak verilmiştir)

Metotreksat (MTX): 12 mg/m² (maksimum 15 mg), İntratekal, haftada bir

Radyoterapi:

Hastaya 16.11.96 - 20.12.96 tarihleri arasında glob ve optik siniri içine alacak şekilde orbita ışınlaması yapıldı. 25 seansta fraksiyon başına 200 cGy'den 18 MeV'lik elektron ile, anterior tek alan kullanılarak, %90 izodozuna 5000 cGY'lik total doz radyoterapi uygulandı.

Konkomitan radyokemoterapi uygulanan hastada 6. günden itibaren kitlede inspeksiyonla belirgin regresyon olduğu, 10. günden itibaren de minimal düzeyde **dikey** ve **yatay** yönde göz hareketleri belirdiği gözlemlendi.

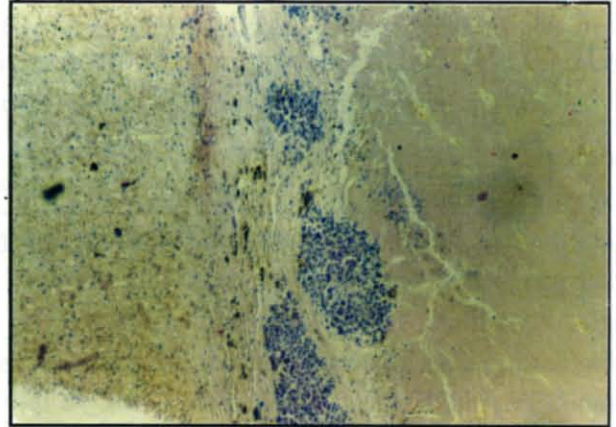
Tedavinin 12. haftasında yapılan değerlendirilmede; orbital manyetik rezonans görüntüleme globun 23x25 mm boyutlarına kadar küçüldüğü ve optik sinir ve ekstraoküler kasların normal konfigürasyonlara ulaştığı görüldü. İnspeksiyonda göz kapaklarının radyoterapiye bağlı hiperemik görüntüsüne karşılık glob kemotik konjonktiva içinde fizik görünümde idi.

Hastaya 26.2.1997'de enükleasyon uygulandı. Konjonktiva, lamina kribrozanın 4 mm gerisinden kesilerek globun tümü, ayrıca

10 mm uzunluğunda optik sinir ve orbita apeksinden muhtelif yumuşak dokular işaretleterek histopatolojik inceleme için gönderildi.

Histopatolojik inceleme sonucu; göz küresi kesitlerinde vitreusu dolduran tamamen nekrotik tümör dokusu izlenmiş (Resim 3), gerek göz küresi çevresinde, gerekse ayrıca gönderilen yumuşak doku, kas dokularında ve optik sinir parçasında tümöral infiltrasyona rastlanmamıştır.

Tanı anında ileri evre (Reese-Ellsworth V + ekstraoküler tutulum) hastalık nedeniyle sistemik kontrole yönelik haftalık **dönüşümlü** siklofosfamid - vinkristin olarak kemoterapisi sürdürülen hasta halen tedavi altında remisyonunda izlenmektedir (Resim 4).



Resim 3.



Resim 4.

TARTIŞMA

Retinoblastomda tedavisinin seçiminde; tümör lokalizasyonu ve boyutu, tümörün sayısı, hastanın yaşı, tek ya da çift gözde bulunması veya vitreus yayılımı olup olmaması rol oynar. 1958 yılında hazırlanan Reese Ellsworth klasifikasyonu ise hastanın görme prognozuna yönelik bilgi verse de tümör mortalitesi hakkında yorum içermemekte, ancak yine de oftalmolog, pediatrik onkolog ve radyasyon onkoloğu arasında tek standart sınıflama olarak durmaktadır¹.

Günümüzde retinoblastomda etkin tedavi seçenekleri; enükleasyon, radyoterapi, fotokoagülasyon ve kriyoterapi olarak sıralanırken, kemoterapiye ise genellikle primer tümörlerin kontrolünde değil ancak metastaz mevcudiyetinde başvurulmaktadır^{1, 3-7}.

Tek gözde bulunan retinoblastomların tanı esnasındaki boyutları genellikle globun içini dolduracak kadar büyük olduklarından, görme açısından yapacak birşey kalmaz ve bu hastalara genellikle enükleasyon uygulanır. Görmeyi korumak amacıyla diğer tedavi seçenekleri ise olguların ancak %3-5'inde mümkün olabilmektedir¹.

Gelişmiş ülkelerde kemoterapiye başvurmak zorunda kalmadan retinoblastom tedavisinde %92 **yaşam** oranı gibi mükemmel sonuçlar bildirilmektedir⁸. Ancak klinik olarak lokalize, **göziçi** tümörlerinde kemoterapiye gerek duymadan tedavi etmek mümkün olurken, mikrometastazik yayılım ya da başka deyişle saptanamayan subklinik metastaz şüphesi olduğunda ya da orbital invazyon gibi bariz **göz dışı** yayılım veya santral sinir sistemi invazyonu ve sistemik metastazlar bulunduğu kemoterapi ve radyoterapi de sağlığımıza dahil olmaktadır^{2,9}.

Olgumuzda tümörün globu tamamen işgal etmesi (Reese Ellsworth grup V) yanısıra, orbital invazyon bulguları olan optik sinir ka-

lınlaşması ve lateral rektus tutulumunun da bulunması, tarafımızdan hazırlanan tedavi şemasında da görüleceği gibi, enükleasyondan önce sistemik kemoterapi ve konkomitan radyoterapi yapılmasını gerekli kılmıştır (Tablo I).

Uygulanan kemoterapiye, retinoblastomda etkinliği gösterilmiş iki sistemik ajanın (vinkristin, siklofosfamid) yanısıra, optik sinir invazyonu nedeniyle intratekal metotreksat da dahil edilmiş², 1. haftanın sonunda kitlede klinik olarak belirgin bir **küçülme** (regresyon) görülmüştür. Enükleasyondan sonra hasta kemoterapi altında remisyonda izlenmektedir. 1970'lerde yapılan çalışmaların sonucunda, retinoblastom tedavisinde adjuvan kemoterapinin **yaşamsal** avantaj sağlamadığının bildirilmesi nedeniyle, son zamanlara kadar kemoterapi, **göz dışı** ya da metastatik hastalık olgularına sınırlı kalmıştır^{2,10}. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, kemoterapinin primer tedavide giderek önem kazandığı ve sistemik kontrolü sağlamanın yanısıra, radyoterapi ve cerrahi öncesi kemoreduksiyon sağlamak, lokal tedavi yöntemlerinin neden olduğu morbiditeyi minimize edebilmek amacıyla kullanıldığı dikkati çekmektedir¹¹.

Doz ve ark¹² orbita yumuşak doku tutulumu olan 16 gözü tedavi etmişler, sadece kemoterapi uyguladıkları 12 göz ve kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulandığı 4 gözden 12'sinde parsiyel, 4'ünde de komplet remisyon sağlamışlar, tedaviye cevap oranını %73 olarak nitelendirmişlerdir. Cangir ve ark⁹ da sundukları orbital tutulumlu bir olguda kemoterapiye ek olarak radyoterapi verilerek tümörün enükleasyon öncesi küçüldüğünü ve takip süresince hastalığın rekürrens göstermediğini belirtmişlerdir. Zaman içinde yüksek doz kemoterapinin tedavi süresini kısaltarak radyoterapinin geç dönem komplikasyonlarından kaçınılmış olacağı belirtilmektedir¹².

Gerek yerli gerekse yabancı kaynaklarda,

orbital invazyon görülen gecikmiş retinoblastom olgularına uygulanan tedavi biçimleri ve ilaç dozları konusunda tam bir konsensus sağlanamamıştır. Cerrahi öncesi kitlenin küçülmesi, orbita ve özellikle optik sinirin tümör hücrelerinden arındırılması için uygulanan radyoterapi, lokal tedavi yöntemleri ile kontrol edilemeyecek olan yüksek mikrometastik hastalık ve relaps riski nedeniyle uygulanan sistemik kemoterapi etkili bir tedavi biçimi olarak yerini korumaktadır. Ancak, yine de sekonder tümör oluşma riski açısından uzun dönem takiplerin yapılması gerekliliği göz ardı edilmemelidir.

KAYNAKLAR

1. Char D H.: Retinoblastoma therapy. In: Char D H, ed. Clinical Ocular Oncology. New York: Churchill Livingstone, 1989: 207 - 223.
2. White L.: Chemotherapy in retinoblastoma: current status and future directions. Am J Pediatr Hematol Oncol. 13(2): 189 - 201, 1991.
3. Mc Cormick B, Ellsworth R, Abramson D, Lo Sasso T, Grabowski E.: Results of external beam radiation for children with retinoblastoma: A comparison of two techniques. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 26: 239 - 243, 1989.
4. Shields J A, Shields C L.: Treatment of retinoblastoma with photocoagulation. Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol. 42: 951 - 954, 1990.
5. Shields J A, Shields C L.: Treatment of retinoblastoma with cryotherapy. Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol. 42: 977 - 980, 1990.
6. Günalp İ.: Retinoblastoma; teşhis ve tedavisi. AÜTF Göz Klin Yıll (1976) 29: 150, 1977.
7. Slem G.: Retinoblastomalar ve tedavisi. Gücükoğlu A, Soylu T (Ed.ler): XIX Ulus Türk Oft Kong (1985). İstanbul: Matbaa Tekn Basımevi, s1, 1986.
8. White L.: The role of chemotherapy in the treatment of retinoblastoma. Retina. 3: 194 - 199, 1983.
9. Cangir A, Lee YY, Salmons P.: A Unique case of retinoblastoma masked by retinal detachment diagnosis and management. Medical and Pediatric Oncology 20: 243 - 245, 1992.
10. Wolff J A, Boesel C P, Dyment P G.: Treatment of retinoblastoma: a preliminary report. Int. Congress Ser. 570: 364 - 369, 1981.
11. Shields, CL, De Potter P, Himmelstein BP, Shields JA, Meadows AD, Mari JM.: Chemoreduction in the Initial Management of intraocular retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 114: 1330 - 1338, 1996.
12. Doz F, Khelfaoui F, Mosseri V, et al.: The role of chemotherapy in orbital involvement of retinoblastoma. Cancer. 74(2): 722 - 732, 1994.