

Retinoblastomlarda Büyüme Özelliklerine Göre Klinik ve Histopatolojik Bulguların Karşılaştırılması*

Halit Pazarlı (*), Ufuk Yiğitsubay (*), Velittin Oğuz (*), Murat Yolar (**), Gültekin Kaner (***)

ÖZET

Retinoblastomlar büyüme özelliklerine göre ikiye ayrılırlar. Vitreus içine doğru büyüme gösteren tipine endofitik, retina altına doğru ilerleyen tipine ise ekzofitik retinoblastom denilir. Saf ekzofitik tip nadir olup, klinikte daha çok iki tipin birlikte olduğu karışık ve endofitik ağırlıklı tiplere rastlanır. Bu çalışmanın amacı, retinoblastomda büyüme özelliklerinin klinik bulguları ve prognoza etkili olabilecek histopatolojik sonuçları ne şekilde etkilediğini araştırmaktır. Çalışmamızda 1986 - 1999 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oftalmik Onkoloji Birimine müracaat etmiş, histopatolojik tetkikleri bulunan 73 retinoblastom olgusu değerlendirilmiştir. Serimizdeki olgulardan 21'inde endofitik tipte büyüme saptanırken, kalan 52 olgunun 3'ünde ekzofitik tipte, 49'unda ise karışık tipte büyüme özelliği saptanmıştır. Endofitik tipte büyüme gösterenler, ekzofitik ve karışık tipte büyüme gösterenlerle, iki taraflılık, sekonder glokom, ultrasonografik görünüm, kalsifikasyon teşekkülü, koroid ve sklera invazyonu, optik sinir tutulumu açısından karşılaştırılmıştır. Klinik bulgular açısından psödohipopyonun endofitik tipte daha fazla ortaya çıktığı ($p<0.005$), buna karşın iki taraflılığın daha az ortaya çıktığı ($p<0.05$) gözlenmiş; histopatolojik bulgular açısından da sklera ve koroid invazyonunun endofitik retinoblastomda daha az görüldüğü dikkati çekmiştir ($p<0.05$). Büyüme özelliklerinin diğer karşılaştırılması yapılan bulguları etkilemediği kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endofitik retinoblastom, ekzofitik retinoblastom, göz içi tümörleri

SUMMARY

Comparison of Clinical and Histopathological Findings According to Growth Patterns in Retinoblastomas

Retinoblastomas are divided into two groups according to their growing patterns. Tumors project from the retina into the vitreous cavity are called endophytic retinoblastoma; whereas tumors grow in the subretinal space are called exophytic retinoblastoma. Pure exophytic retinoblastomas are rare. Clinically, mixed retinoblastomas and endophytic retinoblastomas are more common. The aim of this study is to investigate in which way the growth patterns affect histopathological changes which determine clinical findings and prognosis. 73 patients with retinoblastoma who admitted to Cerrahpaşa Medical Faculty Ophthalmologic Oncology Department in between 1986-1999 were evaluated in this study. 21 of our cases showed endophytic growth pattern while 3 of the rest was exophytic and 49 had mixed growth pattern. The follo-

(*) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D.

(**) Uzm. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hast. A.D.

(***) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji A.D.

♦ Çalışmamız 2-6 1999'da İzmir'de yapılan XXXIII. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 15.09.2000

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 10.10.2000

Kabul Tarihi: 28.06.2001

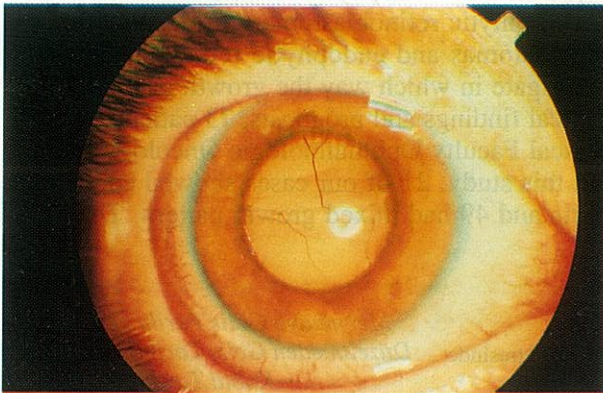
wing features of endophytic or exophytic and mixed tumors were compared: bilaterality, secondary glaucoma, optic nerve invasion, ultrasonographic appearance, calcification and choroidal-scleral invasion. In the comparison of clinical findings, pseudohypopyon was significantly more common in the endophytic type ($p < 0.005$), while bilaterality was less common ($p < 0.05$). Sclera and choroid invasion was less common in endophytic type in the comparison of histopathological findings. The other features were not influenced by growth patterns.

Key Words: Endophytic retinoblastoma, exophytic retinoblastoma, intraocular tumors

GİRİŞ

Retinanın fotoreseptörlerinden kaynaklandığı kabul edilen retinoblastom büyüme yönü açısından da iki tipe ayrılmaktadır; tümör retina altına, koroid katına doğru ilerleyerek büyüyorsa buna ekzofitik tipte büyüme; tümör retina yüzeyine doğru ilerleyip büyümesini vitreus boşluğuna doğru yapıyorsa buna da endofitik tipte büyüme denilmektedir (1). Bu büyüme tipleri tümörün gözdeki görünümüne etki ederler. Retinanın dış katlarını işgal eden ekzofitik büyüme tipi gösteren bir tümörde eksudatif retina dekolmanı bulgusu ön plana çıkarken, göz dibi tetkiklerinde lens arkasına kadar gelmiş retina yüzeyi görülebilir. Retinanın iç katlarından vitreus içine doğru büyüme gösteren endofitik bir tümörde ise, tümörün beyaz renkli ve lobüllü çıplak kitlesi ön planda dikkat çeker. Buna karşın histopatolojik çalışmalar tümörlerin çoğunda hem ekzofitik hem de endofitik tipte büyümenin birlikte olduğunu göstermiştir; bu nedenle histopatolojik açıdan retinoblastom kitlelerinin çoğunluğu karışık tipte bir büyüme gösterirler. Fakat bu büyüme tiplerinden bir tanesi daha fazla ağırlık gösteriyorsa hem histopatolojik, hem de klinik açıdan tümör o büyüme tipine göre değerlendirilir (2). Morfolojik açıdan endofitik tipte büyüme daha belirgin ise tümörün büyüme tipi endofitik, sadece retina altı katlara ilerleme varsa ekzofitik, her iki yöndeki yayılım birbirine yakın ise karışık tipte büyüme özelliğinden bahsedilir (3). Buna göre karışık tip bir büyüme en sık görülen tiptir; endofitik ağırlıklı büyüme daha az, ekzofitik ağırlıklı büyüme ise nadir olarak görülür (4).

Resim 1. Ekzofitik retinoblastomlu bir olgumuzun biyomikroskopik görüntüsü



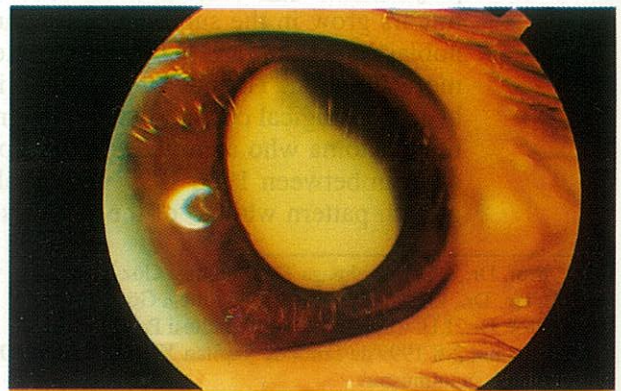
Bunun dışında, ileri derecede büyümüş nekrotik retinoblastomlarda büyüme tipini ayırt etmek çoğu zaman imkandan dahilinde olmaz.

Retinoblastomlu hastaların klinik muayeneleri sırasında değişik gözdeki ve ön segment tabloları ile karşılaşmaktadır; sekonder glokom, psödohipopyon, endoftalmiyi taklit eden vitreus içi infiltrasyonlar, BT'de kalsifikasyon odakları. Histopatolojik tetkiklerde ise sklera, koroid ve optik sinir invazyonlarının mevcut olup olmaması prognozu etkiler. Klinik görünüm ve prognoza etkili olabilecek bu faktörler her ne kadar tümörün büyüme derecesi ve evresi ile ilgili ise de tümörün büyüme tipinin de klinik ve histopatolojik bulgular üzerine etkisi olabileceği akla gelebilir. Özellikle endofitik bir büyümenin ön planda olduğu ve tümörün vitreus içine doğru büyümeyi tercih ettiği durumlarda ön segment ve vitreusa ait bulguların ön plana çıkması beklenir. Biz de bu amaçla histopatolojik değerlendirilmesi yapılabilmemiş 73 retinoblastom olgusundan oluşan serimizde, tümörün büyüme tipi ile, tespit ettiğimiz klinik ve histopatolojik bulgular arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı konusunu araştırmaya çalıştık.

OLGULAR ve YÖNTEM

Çalışmamızda 1986 - 1999 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oftalmik Onkoloji Birimine müracaat etmiş, tam bir oftalmolojik muayene ve bilgisayarlı orbita tomografisi tetkikini-

Resim 2. Endofitik retinoblastomlu bir olgumuzun biyomikroskopik görüntüsü



ni takiben retinoblastom klinik tanısı ile en az bir gözle- rine enükleasyon ameliyatı yapılmış ve Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalında histopatolojik yönden incelenmiş 73 retinoblastom olgusu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Serimizdeki olgulardan 21'inde endofitik tipte büyüme saptanırken, kalan 52 olgunun 3'ünde ekzofitik tipte, 49'unda ise karışık tipte büyüme özelliği saptanmıştır (Resim 1 ve 2). Pür ekzofitik büyüme gösteren olgular sayıca az olmaları nedeniyle karışık tipteki olgu grubuna dahil edilmişlerdir. Endofitik tipte büyüme gösterenler, ekzofitik ve karışık tipte büyüme gösterenlerle, iki taraflılık, sekonder glokom, psödohipopyon, psödoendoftalmi, ultrasonografik görünüm, kalsifikasyon oluşumu, koroid-sklera invazyonu ve optik sinir tutulumu açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada istatistik yöntemi olarak ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Öncelikle büyüme tipinin klinik bulgularla olan ilişkisini ortaya koymak amacı ile aşağıdaki klinik bulgular değerlendirilmiştir; sekonder glokom, psödohipopyon, vitreus içi infiltrasyon (endoftalmi taklidi), ultrasonografik görünüm, bilgisayarlı tomografide kalsifikasyon görünümü ve iki taraflılık.

Buna göre sekonder glokom ve buftalmus endofitik tipte büyüme gösteren gruptan 4 olguda, karışık tipte büyüme gösteren gruptan ise 16 olguda tespit edilmiştir ($p>0.05$). Psödohipopyon ve endoftalmi taklit eden vitreus içi infiltrasyona ise endofitik tipte büyüme gösteren gruptan 4 olguda rastlanmış, ancak karışık tipte büyüme gösteren gruptaki hiç bir olguda rastlanmamıştır ($p<0.005$) (Tablo 1).

Ultrasonografik bulgular açısından gruplar arasında ses dalgalarının yansılma ve emilme şiddetleri benzerlik göstermiş; ancak endofitik tipte büyüme gösteren grupta yer alan ve endoftalmi taklidi yapan olgularda tümör yüzeyinden vitreus boşluğuna uzanan membranöz yapıda hareketli bağlantılar dikkati çekmiştir (Resim 3).

Bilgisayarlı orbita tomografisinde tümör içinde kalsifikasyona ait bulgular değerlendirildiği zaman, endofitik büyüme tipi gösteren 21 olgunun hepsinde, karışık tipte büyüme gösteren grubun 49'unda kalsifikasyona ait opasiteler tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 1).

Endofitik büyüme gösteren gruptan 3 olgu çift taraflılık gösterirken, mikst tipte büyüme gösteren gruptan 24 olgu çift taraflılık göstermiştir ($p<0.05$).

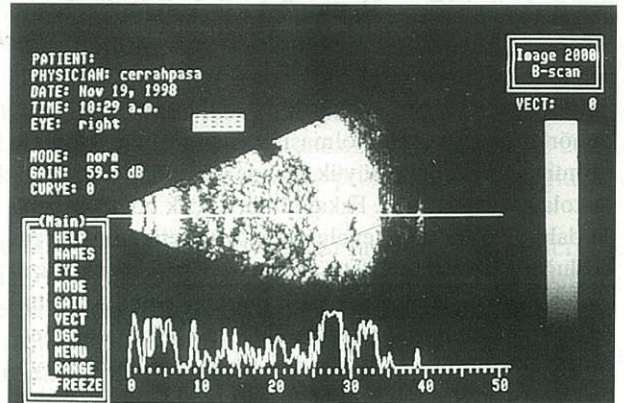
Koroid ve sklera tutulumu endofitik tipte büyüme gösteren gruptaki çift taraflı 3 olgunun 1'inde bulunurken, tek taraflı 18 olgunun 4'ünde gözlenmiş, karışık tip-

Tablo 1. Endofitik ya da mikst / ekzofitik tip retinoblastomlarda klinik ve patolojik özellikler

	Endofitik Rb n:21	Ekzo+mikst Rb n:52	
Buftalmus	4	16	$p>0.05$
Psödohipopyon ve Endoftalmi taklidi	4	0	$p<0.005$
Çift taraflılık	3	24	$p<0.05$
Kalsifikasyon	21	49	$p>0.05$
Koroid-sklera tut.*	5 (4+1)	37 (24+13)	$p<0.05$
Optik sinir tutulumu	8	20	$p>0.05$

* Parantez içindeki ilk rakam tek taraflı, ikinci rakam ise çift taraflı retinoblastomda koroid ve sklera invazyonlu olgu sayısını göstermektedir.

Resim 3. Endofitik retinoblastomlu bir olgumuzun B resimli US' de endoftalmiyi taklit eden görüntüsü



te büyüme gösteren 51 olguda ise çift taraflılık gösteren 24 olgunun 13'ünde tek taraflı 27 olgunun 24'ünde bulunmuştur ($p<0.05$). Optik sinir tutulumu endofitik tipte büyüme gösteren grupta 8, karışık tipte büyüme gösteren grupta ise 20 olguda tespit edilmiştir ($p>0.05$) (Tablo 1).

TARTIŞMA

Retinoblastomun bugün için nöral retinanın herhangi bir katından kaynaklandığı kabul edilmektedir. Büyüme tipi tümör büyüdükçe ortaya çıkan bir özelliktir ve tümörün başlangıç noktasının retinanın iç veya dış nükleer tabakasından mı olduğunu ifade etmez (1). Tümör büyümeye başlayınca büyüme özelliği ortaya çıkmaya başlar; büyük tümörlerde ise tümör tüm retina katlarına dağıldığı için iki tür büyüme özelliğini birlikte görme şansı artar (5). Bu nedenle karışık tipte büyüme özelliği daha sık bulunur. Bizim de kendi 73 olguluk serimizin

% 68'ini karışık tipte büyüme özelliği gösteren retinoblastom olguları teşkil etmiştir. Klasik kitaplarda yazarlar endofitik, ekzofitik ve karışık büyüme tiplerine diffuz, infiltratif ve kendinden gerileyen tipleri de katmaktadır (5). Serimizde histopatolojik olarak gösterilmiş diffuz infiltratif tipte olgu yoktur. Çift taraflı olguların birinde kendinden gerileme saptanmış olup, bu olgu çalışma gruplarına dahil edilmemiştir.

Çalışmanın esas amacı retinoblastomun sadece göz içindeki karakterine bakılarak olgunun prognozunu tayin etmek değildir, kaldı ki saf ekzofitik retinoblastom tipi çok az görülmekte, karışık ve endofitik büyüme tipleri enükleasyondan önceki gözdeki muayenelerde birbirlerine benzemektedir. Ekzofitik büyüme tipinin serimizde de az görülmesi diğer yazarların verileri ile uyumludur, fakat endofitik bir büyüme tipine göre niçin daha az olduğu izah edilememektedir. Retina arkasında Bruch membranı gibi dirençli bir membranın oluşu, buna karşın vitreus boşluğunun dirençsiz oluşu endofitik büyüme tipinin ön plana çıkmasına neden olabilir düşüncesindeyiz. Yazarlar, tümör büyüdükçe endofitik ve ekzofitik büyüme tiplerinin birbirine karışmaya başladığı konusunda hemfikirdirler (1,6). Kendi olgularımız arasında da vitreus boşluğunun yarısından fazlasını doldurmuş tümörlerin çoğunlukta olması, karışık büyüme tipinin serimizde niçin daha büyük oranda görüldüğünün izahını kolaylaştırmaktadır. Fakat tümör küçük boyutlarda olsa dahi gözdeki muayenelerde sadece retinanın vitreus boşluğuna komşu iç katları görülebilmekte; koroid yüzeyine komşu dış katlar, özellikle pigment epitelinin altında kalan kısım ancak histopatolojik tetkiklerle değerlendirilebilmektedir. Bu bakımdan serimizde de diğer yazarların tavsiye ettiği gibi büyüme tipi enükleasyon sonrası histopatolojik bulgulara göre değerlendirilmiştir. Kendi serimiz de karışık ve ekzofitik bir büyüme tipinde sklera ve koroid invazyonu, endofitik büyüme ağırlıklı olgulara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Prognoz açısından öneme haiz olan optik sinir tutulumunun ise büyüme tipinden etkilenmediği anlaşılmaktadır. Shields, (6,7) büyüme özelliğinin koroid tutulumuna etkili olmadığını, buna karşın ekzofitik büyüme tipinin optik sinir tutulumuyla daha fazla birlikte olduğunu bildirmektedir. Shields'in bu görüşüne karşılık bizim görüşümüzle de uyum gösteren yazarlar vardır. Palazzi'de (8) endofitik veya ekzofitik büyümenin optik sinir tutulumuna etki etmediği, ancak ekzofitik bir büyümede endofitik bir büyümeyle oranla koroid tutulumuna daha fazla

rastladığını bildirmektedir. Zimmerman'da (1) ekzofitik büyümenin koroid invazyonu için bir özellik olduğunu vurgulamaktadır.

Endofitik bir büyümede, endoftalmis ve iridosiklitis gibi yanıtıcı teşhislerle karşılaşılabildiği yazarlar tarafından bildirilmektedir (3,5). Yine endofitik retinoblastomun özelliği olan vitreus içi tohumlanma ve malign hücre infiltrasyonu tümörün gözdeki incelemesiyle görülmesini zorlaştıracığı için yanıtı payını da arttıracaktır. Kendi olgularımız arasında da endofitik büyüme grubunda rastladığımız dört olgu bu durumu desteklemektedir. Yanıtıcı teşhis açısından endofitik büyüme tipi ile ilgili olan bu konuyu da çalışmamızda vurgulamak istedik. Yerli yayınları incelediğimiz zaman büyüme tipini ön plana çıkararak büyüme tipi ile klinik ve histopatolojik sonuçların mukayesesi yapan bir yayın dikkatimizi çekmedi.

Bu sonuçlara göre ön segment bulguları açısından, psödohipopyon ve endoftalmiyi taklit eden bulgular endofitik tipte daha fazla karşımıza çıkma olasılığı gösterirken; iki taraflılık ile koroid ve sklera tutulumu ekzofitik ya da karışık tip bir büyümede daha sık görülürler.

KAYNAKLAR

1. Zimmerman L: Retinoblastoma and retinocytoma. Spencer W (Ed.), in: Ophthalmic pathology Vol 2. W B Saunders Comp. Philadelphia. 1995, p.1320
2. Yanoff M, Fine B: Ocular pathology. Harper and Row Publishers, Hagenstown, 1975, Chap.18, p.686
3. Char D: Clinical ocular oncology. Churchill Livingstone, New York 1989, Chap.9, p.199
4. Ophthalmic pathology and intraocular tumors, Basic and clinical science course (1998-99) Sec 4, Weingast T, Liesegang T, Grand G. American academy of ophthalmology. San Francisco, 1998 Part 2, p.257
5. Murphree AL, Rother C: Retinoblastoma. Stephen R, Odgen T, Schachat A (Eds.) in : Retina Vol I, The CV Mosby Comp. St Louis, 1989, p.517
6. Shields C, Shields J, Baez K et al: Choroidal invasion of retinoblastoma: metastatic potential and clinical risk factors. Brit J Ophthalmol 1995;77:544
7. Shields C, Shields J, Baez K: Optic nerve invasion of retinoblastoma. Cancer 1994;73:692
8. Palazzi M, Abramson D, Ellsworth R: Endophytic vs exophytic unilateral retinoblastoma. J Pediatr-ophthalmol-strab. 1990;27:255