

Retinoblastomda Primer Kemoredüksiyon Tedavisinden Sonra Görülen Histopatolojik Değişiklikler

Nazmiye Erol (*), Esra Erden (**), Kaan Gündüz (***), İlhan Günalp (****)

ÖZET

Amaç: Kemoredüksiyonun retinoblastom üzerine etkisini histopatolojik olarak incelemek amaçlandı.

Yöntem: Evre V sporadik retinoblastomu olan 10 olgunun 10 gözü çalışmaya alındı. Primer kemoredüksiyon tedavisi sonrası (Karboplatin-Etoposid-Vinkristin) tümörün tedaviye cevap vermemesi nedeniyle ek tedavi yöntemleri uygulanmadan enükleasyon yapılan olgular seçildi. Enükleasyon yapılan gözlerden alınan kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak ışık mikroskopu ile incelendi.

Bulgular: Olgulara uygulanan kemoredüksiyon kür sayısı 3.1 (2-5) idi. Tümünde tedavi sonrası ana retinoblastom kitlesi kalınlığında azalma görüldü ($p=0.001$). Hepsinde tip 3 gerileme şekli saptandı. Histopatolojik olarak olgularda değişik derecelerde kalsifikasyonla birlikte aktif tümör hücrelerine rastlandı.

Sonuç: Kemoredüksiyon tedavisi retinoblastom kitlesi üzerinde tip 3 şeklinde gerilemeye neden olmaktadır. Ancak retinoblastomu tedavi etmek için yalnız başına yeterli değildir. Tümörün tamamen tedavisi için kemoredüksiyonla birlikte ek tedavi yöntemlerine gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Retinoblastom, kemoredüksiyon, histopatoloji

SUMMARY

Histopathological Changes Following Primary Chemoreduction in Retinoblastoma

Purpose: To investigate the histopathological effects of chemoreduction on retinoblastoma.

Methods: Ten eyes of ten patients with stage V sporadic retinoblastoma were included in the study. The retinoblastoma in these eyes were unresponsive to primary chemoreduction therapy (Carboplatin-Etoposide-Vincristine), and the eyes were enucleated following the initial chemoreduction therapy without any further treatment. Sections of the enucleated eyes were stained with hematoxylin eosin and examined using a light microscope.

Results: The average number of chemoreduction cycles applied to the cases amounted to 3.1 (2-5). Decrease in the mean tumor thickness was observed after the treatment in all cases ($p=0.001$). All cases showed type 3 regression pattern. In the histopathological examination, calcification of varying degrees as well as active tumor cells was found in all cases.

(*) Yard. Doç. Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(**) Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

(***) Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

(****) Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Mecmuaya Geliş Tarihi: 13.09.2001

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 30.11.2001

Kabul Tarihi: 12.02.2002

Conclusion: Chemoreduction treatment leads to type 3 regression pattern in the retinoblastoma mass. However, this proves to be insufficient for the treatment of the retinoblastoma itself. There is also need for ancillary treatment methods for complete tumor regression.

Key Words: Retinoblastoma, chemoreduction, histopathology.

GİRİŞ

Retinoblastom çocukluk çağıının en sık görülen göz içi malign tümördür. Yaklaşık 1/15.000-1/2000 canlı doğumda bir görülür (1,2). Tedavi edilmezse ölümle sonuçlanan retinoblastomda yaşama oranı, son yıllarda gelişen modern tedavi yöntemleri ile % 90'nın üzerine çıkmıştır (1).

Retinoblastom tedavisinde amaçlar; öncelikle hastanın yaşamını kurtarmak, daha sonra gözün yerinde kalmasını sağlamak en son olarak da eğer başarılıbiliyorsa görme keskinliğini korumaktır. Retinoblastom tedavisinde kullanılan klasik yöntemler eğer tümör büyükse enükleasyon ve dışsal ışın tedavisidir. Daha küçük tümörlerin tedavisinde ise plak radyoterapisi, laser ışık koagülasyonu, transpiller termoterapi ve krioterapi kullanılır (1,2).

Kemoterapi başlangıçta retinoblastom tedavisinde son derece kısıtlı bir alanda kullanılmıştır. Optik sinir invazyonu, koroid, orbita tutulumu ya da uzak metastaz varsa kemoterapi uygulanmıştır (1,2). Ancak son yıllarda daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Çünkü retinoblastom kemoterapiye duyarlı bir tümördür ve diğer lokal tedavi yöntemlerinin (laser ışık fotokoagülasyonu, transpiller termoterapi, krioterapi gibi) etkisini arttırmaktadır. Ek tedavi yöntemleri kullanılmadan önce sistemik kemoterapi ile göziçi retinoblastomun küçültülmesine kemoredüksiyon tedavisi denmektedir. Kemoredüksiyon tedavisinde amaç, kemoterapi ile göziçi tümörünün boyutlarını küçültmek daha sonra ek tedavi yöntemleri kullanarak gözün enükleasyonundan ve yan etkileri oldukça fazla olan dışsal ışın tedavisinden kaçınmaktır (3-10). Son yıllarda, kemoredüksiyon ve transpiller termoterapi göziçi retinoblastom tedavisinde yaygın olarak kullanıma girmiştir (1,2).

Bu çalışmada öncelikle kemoredüksiyon tedavisi uygulanan ancak yeterli etki görülemediği için ek tedavi yöntemleri uygulanmadan enükleasyon yapılan evre V retinoblastom olgularında kemoredüksiyon tedavisinin retinoblastom kitlesi üzerine olan etkisini histopatolojik olarak incelemek amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Kasım 1998-Ocak 2001 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları

rı Anabilim Dalı Oküler Onkoloji servisinde retinoblastom tanısı olarak kemoredüksiyon tedavisi uygulanan ve bu tedavi sonrasında başka ek lokal tedaviler uygulanmadan enükleasyon yapılan 10 olgu alındı.

Hastalar öncelikle genel anestezi altında muayene edildi, retinoblastom tanısı kesinleştikten sonra pediatrik onkoloji bölümünce olguların sistemik muayene ve incelemeleri yapıldı.

Genel anestezi altında göz muayenesi sırasında en büyük retina tümörünün çapı, kalınlığı, retina altı ve vitreus tohumları, retina altı sıvısının varlığı incelendi, ön segment değerlendirmesi yapılarak göziçi basınçları ölçüldü. Reese-Ellsworth sınıflamasına göre evrelendirilmesi yapıldı (11). (Tablo 1).

Tablo 1. Reese-Ellsworth sınıflaması

<p>Evre I: Çok iyi prognoz A- Ekvator veya gerisinde, 4 disk çapından küçük tümör B- Ekvator veya gerisinde, birden çok, herbiri 4 disk çapından küçük tümörler</p>
<p>Evre II: İyi prognoz A- Ekvator veya gerisinde, 4-10 disk çapında tümör B- Ekvator gerisinde, birden çok, herbiri 4-10 disk çapında tümörler</p>
<p>Evre III: Şüpheli prognoz A- Ekvatorun önünde herhangi büyüklükte bir tümör B- Ekvatorun gerisinde 10 disk çapından büyük tek tümör</p>
<p>Evre IV: Kötü prognoz A- Bazıları 10 disk çapından büyük çok sayıda tümör B- Ora serrataya uzanan tümör</p>
<p>Evre V: Çok kötü prognoz A- Retinanın yarısından fazlasını tutan tümörler B- Vitreus tohumlanması</p>

Pediatrik onkoloji bölümü tarafından sistemik muayene, tam kan sayımı, periferik yayma, kemik iliği ve beyin omurilik sıvısı incelemeleri yapıldı. Orbita ve beyin magnetik rezonans görüntülemeleri yapıldı.

Sistemik metastazı olmayan olgular toplam 6 kürden oluşan kemoredüksiyon programına alındı. İlk muayene sırasında direkt enükleasyon endikasyonunu oluş-

Tablo 2. Kemoreduksiyonda kullanılan ilaçların uygulama şeması

Gün	Vinkristin	Etoposid	Karboplatin
1	X	X	X
2		X	
Vinkristin	1.5 mg/m ²	≤36 ay çocuklarda 0.05 mg/kg maksimum doz 2 mg	
Etoposid	150 mg/m ²	≤36 ay çocuklarda 5 mg/kg	
Karboplatin	560 mg/m ²	≤36 ay çocuklarda 18.6 mg/kg	

turan iris neovaskülarizasyonu, neovasküler glokom, vitreus hemorajisi bulunan, optik sinir ve koroid invazyonu şüphesi olan olgular çalışma kapsamına alınmadı. Kemoreduksiyonda vinkristin, etoposid, karboplatin içeren üçlü kemoterapi şeması uygulandı (10,13). Uygulama şeması tablo 2'de gösterilmiştir.

Kürler 1'er ay ara ile uygulandı. Her kür sonrası genel anestezi altında göz muayenesi yapıldı. Bu muayenede ana retina tümöründe klinik olarak gerileme olup olmadığı izlendi (12). (Tablo 3). İkinci kür kemoreduksiyon sonrası ilk ay kontrolünde tedaviye yanıt vermeyen göz içi tümörü olan olgulara enükleasyon önerildi. Ancak ailenin enükleasyon kararını onaylamadığı durumlarda 1-2 seans daha kemoreduksiyon uygulaması sonrası tümörde gerileme olmadığı görülerek enükleasyon yapıldı.

Tablo 3. Retinoblastomda klinik gerileme şekilleri

Tip 1 Tamamen kalsifiye kitle görünümü (cottage cheese)
Tip 2 Retinoblastom kitlesinin solid, pembe ve vasküler görünümünden daha az vasküler, opak-gri, yarı şeffaf görünüme dönüşmesi (fish flesh)
Tip 3 Tip I ve Tip II'nin aynı kitle üzerinde birlikte görülmesi
Tip 4 Tümörün, retina ve koroidin çıplak sklera görülecek şekilde tamamen kaybolması

Histopatolojik inceleme:

Enükleasyon yapılan gözler % 10 formalin solusyonunda tespit edildi. Makroskopik inceleme sonrası örneklenen dokulardan rutin takip işlemleri sonrası 4µm kalınlığında kesitler alınarak, hematoksilen eozin ile

boyanıp incelendi. Işık mikroskopik incelemede tümörün dağılım paterni, rozet ve kalsifikasyon varlığı araştırıldı. Rozet oluşturan tümörlerde bunun Homer-Wright veya Flexner-Wintersteiner rozetleri tipinde olduğu belirlendi. Kalsifikasyon içeren olgularda ise kalsifikasyonun tümör kitlesine oranı subjektif olarak % şeklinde saptandı. Ayrıca tüm tümörlerde optik sinir, sklera ve göz çevresi dokulara invazyon yönünden değerlendirildi.

İstatistiksel inceleme:

İstatistiksel yöntem olarak eleştirilmiş t testi ve korelasyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya Kasım 1998-Ocak 2001 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji servisinde retinoblastom tanısı olarak kemoreduksiyon tedavisi uygulanan bu tedavi sonrasında başka ek lokal tedaviler uygulanmadan enükleasyon yapılan 10 olgunun 10 gözü alındı.

Olguların özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 2'de görüldüğü gibi, olguların 8'i tek taraflı, 2'si iki taraflı retinoblastomdu. Olguların aile araştırmasında retinoblastom olan başka bireye rastlanmadı. Yaşları ortalama 26.8 ay (6-36 ay) olup 5'i kız, 5'i erkekti. Enükleasyon uygulanan gözlerden 6'sı sol, 4'ü sağ gözdü. Olguların Reese Elsworth sınıflandırmasına göre 2'si evre Va, 8'i evre Vb idi. İki taraflı olan olguların diğer gözleri bir olguda evre Ia, diğerinde ise evre Ib idi. (Bu gözlerdeki tümörler kemoreduksiyon sonrası transpupiller termoterapi ile tip IV gerileme şekli gösterdiler). 6 olguda eksüdatif retina dekolmanı varken, 3 olguda retina altı tümör tohumları vardı.

Olguların enükleasyon yapılan gözlerindeki tedavi öncesi ve sonrası ana retina tümörünün kalınlıkları, ke-

Tablo 4. Olguların özellikleri

No	Yaş (ay)	Cins	Tanı	Enükleee edilen göz	Evre
1	22	E	Tek taraflı RB	Sol	Vb
2	8	K	İki taraflı RB	Sol	Va
3	30	E	Tek taraflı RB	Sağ	Vb
4	60	E	Tek taraflı RB	Sol	Vb
5	36	K	İki taraflı RB	Sol	Vb
6	36	K	Tek taraflı RB	Sol	Vb
7	36	K	Tek taraflı RB	Sol	Vb
8	6	K	Tek taraflı RB	Sağ	Va
9	24	E	Tek taraflı RB	Sağ	Vb
10	10	E	Tek taraflı RB	Sağ	Vb

moredüksiyon tedavisi kür sayısı ile enükleasyon yapılma nedenleri Tablo 5'de görülmektedir.

Uygulanan kemoredüksiyon tedavisi kür sayısı ortalama olarak 3.1 (2-5) idi. Ana retina tümörü kalınlığı tedavi öncesi ortalama 10 ± 0.94 mm iken tedavi sonrası 6.7 ± 0.6 mm olarak ölçüldü. Eşleştirilmiş t testi ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Ana tümör kalınlığında azalma olmasına karşın

enükleasyon yapılma nedenleri, 8 olguda vitreus tohumlarında artış olması, 1 olguda yaygın subretinal tohumlarının olması, 1'olguda ise ana retina tümörü üzerinde nüks ve neovasküler glokomun ortaya çıkmasıydı. Ayrıca, vitreus tohumlarında artış olan olguların 2'sinde aynı zamanda eksüdatif retina dekolmanında da artış, 2'sinde neovasküler glokom ortaya çıkışı, 1'inde yeni-geniş tümör odaklarının ortaya çıkışı görüldü.

Enükleee edilen gözlerdeki histopatolojik inceleme sonuçları tablo 6'da görülmektedir.

Histopatolojik incelemede tüm olgularda kalsifikasyonla birlikte tümör hücreleri saptandı. Tümörü oluşturan atipik hücrelerin; küçük, yuvarlak veya poligonol, koyu nükleuslu, dar sitoplazmalı olduğu görüldü. Bu hücrelerde mitoz ve çok belirgin apoptozis izlendi. Tümör kitlesinde olguların tümünde fokal nekroz alanları görüldü. Üç olguda nekroz oldukça geniş alan kaplamaktaydı.

Olguların hepsinde, tümörde değişen oranlarda, kalsifikasyon görüldü. (Şekil 1) Tümör kalsifikasyon oranının % 5 ile % 80 arasında değiştiği izlendi.

Dört olguda rozet oluşumu saptandı. (Şekil 2) Bunların 3'ünde rozetler çok iyi farklılaşmış Homer Wright ve Flexner-Wintersteiner rozetleri şeklinde iken, bir olguda birkaç hücrenin biraraya gelmesiyle oluşan rozetlerdi. Olguların hemen tümünde psödorozetler vardı.

Mikroskobik incelemede, dokuz olguda sklera ve optik sinir invazyonu izlenmezken, 1 olguda sklera, op-

Tablo 5. Ana retina tümörünün tedavi öncesi ve sonrası kalınlıkları ile enükleasyon nedenleri

No	Kür sayısı	Tedavi öncesi kalınlık	Tedavi sonrası kalınlık	Enükleasyon nedeni
1	2	6	4	Vitreus tohumlarında artış
2	3	10	8	Vitreus tohumlarında ve eksüdatif retina dekolmanında artış
3	3	9	3.5	Vitreus tohumlarında ve eksüdatif retina dekolmanında artış
4	2	8	7	Vitreus tohumlarında artış
5	5	10	8	Yeni geniş tümör odaklarının ve vitreus tohumlarının ortaya çıkışı
6	2	7	6	Neovasküler glokom ortaya çıkışı, vitreus tohumlarında artış
7	3	15	8	Vitreus tohumları artış
8	3	10	6	Neovasküler glokom ve ana tümörde nüks
9	2	15	10	Rubeozis iridis ve kümeler halinde vitreus tohumları
10	3	10	6	Yaygın subretinal tohumlar

Tablo 6. Histopatolojik inceleme sonuçları

No	Ana tümördeki klinik gerileme şekli	Rozet oluşumu Homer-Wright, Flexner-Wintersteiner	Kalsifikasyon (%) oranı	İnvazyon
1	Tip 3	Var	5	Yok
2	Tip 3	Var	15-20	Yok
3	Tip 3	Yok	30	Yok
4	Tip 3	Var	50	Yok
5	Tip 3	Yok	40	Yok
6	Tip 3	Yok	15	Var (Sklera, optik sinir, yumuşak doku)
7	Tip 3	Yok	5	Yok
8	Tip 3	Yok	5	Yok
9	Tip 3	Yok	80	Yok
10	Tip 3	Var	40	Yok

tik sinir ve göz çevresi yumuşak dokuda yaygın invazyon gözlemlendi.

Olguların tümünde tip 3 klinik gerileme şekli görüldü. Korelasyon analizi kullanılarak kemoredüksiyon kür sayısı ile ana retinoblastom kitlesindeki kalsifikasyon oranı arasında ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

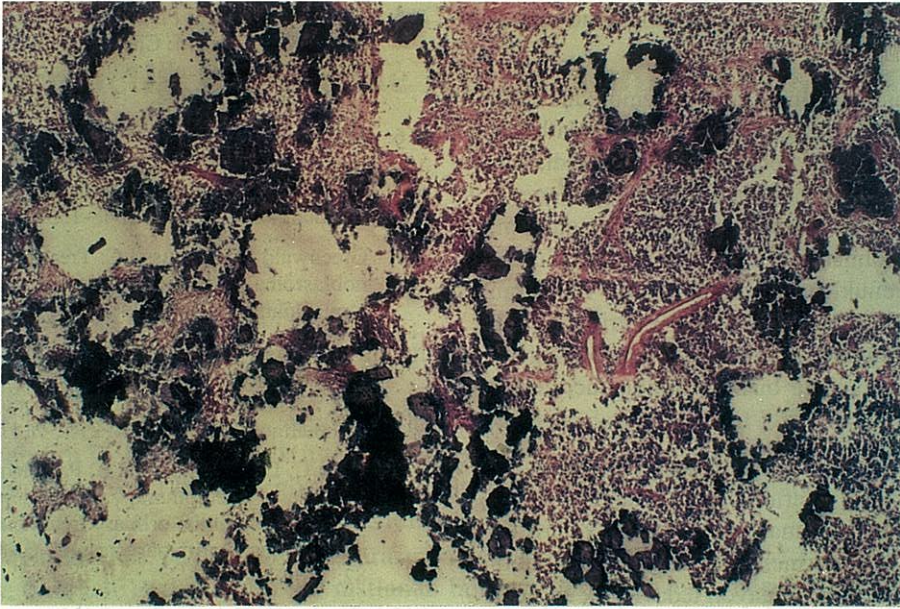
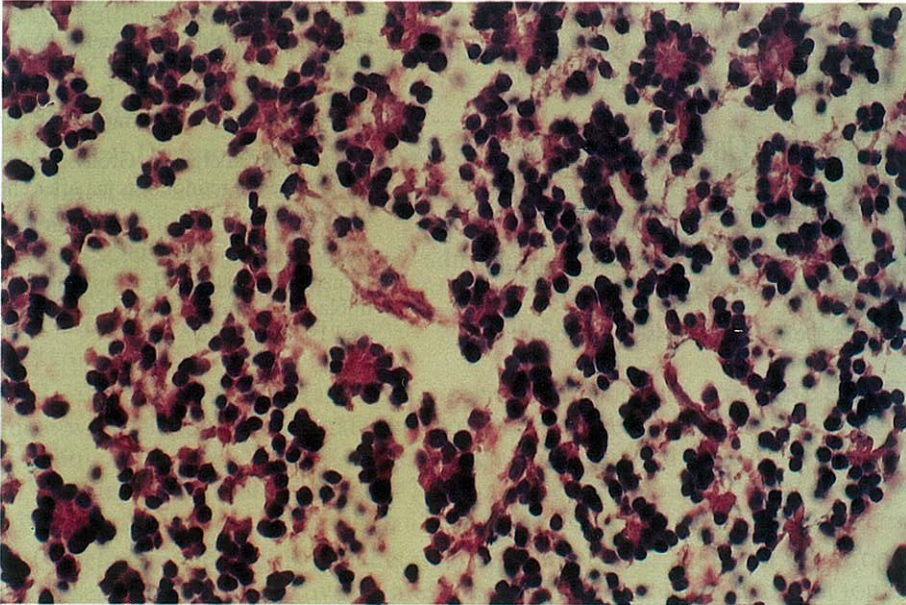
TARTIŞMA

Retinoblastom tedavisinde kemoterapi ilk olarak, optik sinir tutulumu, orbital invazyon ve uzak metastaz durumlarında kullanılmıştır (1,2). Kemoredüksiyon tedavisi, son yıllarda tümörün kontrolü ve boyutlarının küçülmesini sağlayarak diğer lokal tedavi yöntemlerinin etkinliğini arttırmak için kullanılmaya başlayan bir yöntem olmuştur (3-10). Bu tedavinin amaçlarından biri, yan etkileri oldukça fazla olan dışsal ışın tedavisinden kaçınmaktır. Dışsal ışın tedavisi uygulanan çocuklarda osteojenik sarkom, yumuşak doku sarkomları, ciltte melanom ve beyin tümörleri gibi ikincil malign tümörlerin gelişme riski olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu çocuklarda tedavisi sırasında orbita kemik gelişimi etkilendiği için yüz asimetrisi ortaya çıkmaktadır (1). Bu nedenle kemoredüksiyon tedavisi ile göziçi tümörünün boyutlarını küçültmek daha sonra ek tedavi yöntemleri kullanarak (transpupiller termoterapi, krioterapi, brakiterapi) gözün enükleasyonundan ve dışsal ışın tedavisinin yan etkilerinden korunmak amaçlanmaktadır. Kemoredüksiyon

tedavisi tümör boyutlarını küçültmenin yanısıra bazı olgularda eksüdatif retina dekolmanın gerilemesini de sağlamaktadır (2). Ancak bu tedavi sırasında da vitreus ve retina altı tohumların artışı ya da tedaviye cevapsızlığı görülebilmektedir. Böyle durumlarda enükleasyon gerekebilmektedir. Ayrıca bazı olgularda tedaviye başlangıçta belirgin bir cevap alınırken daha sonraki kürlerde direnç gelişebilmektedir. İlaç direncinin çoklu ilaç direnç proteini, p-glikoprotein (P-gp) açığa çıkışı aracılığı ile geliştiği bildirilmiştir (1).

Kemoredüksiyon tedavisinin retinoblastom kitlesi üzerine etkisinin klinik olarak incelendiği çalışmalar giderek artmaktadır (3-10). Ancak kemoredüksiyon tedavisi sonrası histopatolojik değişikliklerin incelendiği çok az sayıda çalışma vardır (14,15). Dithmar ve ark biri 2, diğeri 1 kür kemoredüksiyon tedavisi sonrası enükleasyon yapılan iki olguda klinik olarak tip 3 gerileme şekli saptamışlardır. Bu olguların histopatolojik incelemesinde, bir olguda canlı tümör hücresi içermeyen gliozisle çevrili nekrotik, kalsifiye alanlar görmüşler, diğer olguda ise kalsifiye alanlarla birlikte iyi farklılaşmış rozet oluşumlarının görüldüğü canlı tümör kitlesi saptamışlardır. Kemoredüksiyon tedavisinin retinoblastom üzerinde değişik etkilerinin olabileceğini ancak kemoredüksiyon tedavi kür sayısının az olmasının bu çalışmanın dezavantajını oluşturduğunu ifade etmişlerdir (14).

Bechrakis ve ark 2-6 kür kemoredüksiyon tedavisi sonrası enükleasyon uygulanan evre V retinoblastomlu 5

Resim 1. Tümör kitlesinde belirgin kalsifikasyon varlığı. He x 10*Resim 2. Küçük, koyu nükleuslu, dar sitoplazmalı, atipik hücrelerin diffüz dağılımı ve çok sayıda rozet formasyonu. He x 100*

olguda klinik gerileme şekilleri ile histopatolojik inceleme sonucu elde edilen bulguları araştırmışlardır. Bu gözlerin üçünde klinik olarak tip 3, 1'inde tip 2, 1'inde ise tip 1 gerileme şekli görmüşlerdir. Bunların histopato-

lojik incelemesinde ise 3 kür tedaviden sonra tip 1, 4 kürden sonra tip 3 klinik gerileme şekli gösteren 2 olguda tümörde tamamen nekroz görmüşlerdir. Kalan 3 olguda ise klinik olarak tip 2 ya da tip 3 gerileme şekli

saptanırken histolojik olarak hâlâ canlı, çoğalma yeteneği olan tümör hücreleri bulmuşlardır. Bunun sonucunda retinoblastom tedavisinde kemoredüksiyon tedavisi ile birlikte ek tedavi yöntemlerin de gerekliliğine dikkat çekmişlerdir (15).

Bizim çalışmamızda tüm olguların kemoredüksiyon tedavisi sonrasında ana tümör kitlesi kalınlığında belirgin azalma ile birlikte tip 3 gerileme şekli saptandı. Ancak bu olgularda ana retina tümör kitlesinde gerilemeye karşın vitreus tohumlarında artış, neovasküler glokom, eksüdatif retina dekolmanında artış, yeni tümör kitlelerinin gelişimi gibi enükleasyon endikasyonu oluşturan bulgular ortaya çıktı. Klinik olarak tip 3 gerileme şekli görülen olguların tümünde histopatolojik olarak değişik derecelerde kalsifikasyonla birlikte tümör hücrelerine rastlandı.

Çalışma sonuçlarımız, kemoredüksiyon tedavisinin ana retina tümör kitlesi üzerinde etkili olduğunu ancak ek tedavi yöntemleri yapılmadan tek başına yeterli etkinliğe ulaşmadığını göstermektedir. Bu yüzden retinoblastom tedavisinde kemoredüksiyon tedavisi ilk seçenek olarak uygulanmalı ancak bu tedavi ile küçülen kitle transpupiller termoterapi, brakiterapi ya da krioterapi gibi ek yöntemlerle tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Uusitalo M, Wheeler S, O'Brien JM: New approaches in the clinical management of retinoblastoma. *Ocular Oncology. Ophthalmology clinics of north America* 1999; 12: 255-264.
2. Shields JA, Shields CL: Atlas of Intraocular Tumors. Lippincott Williams Wilkins Philadelphia 1999; 208-231.
3. Kingston JE, Hungerford JL, Madreperla SA, Plowman PN: Results of combined chemotherapy and radiotherapy for advanced intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1339-1343.
4. Gallie BL, Budning A, DeBoer G, Thiessen JJ, Koren G, Verjee Z, Ling V, Chan HSL: Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1321-1328.
5. Shields CL, Potter PD, Himelein BP, Shields JA, Meadows AT, Maris JM: Chemoreduction in the initial management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1330-1338.
6. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, Sato JK, Malogolowkin M, et al: Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1348-1356.
7. Greenwald MJ, Strauss LC: Treatment of intraocular retinoblastoma with carboplatin and etoposide chemotherapy. *Ophthalmology* 1996; 103: 1989-1997.
8. Shields CL, Shields JA, Needle M, Potter PD, Kherterpal S, Hamada A, Meadows AT: Combined chemoreduction and adjuvant treatment for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 2101-2111.
9. Levy C, Doz F, Quintana E, Pacquement H, Michon J et al: Role of chemotherapy alone or in combination with hyperthermia in the primary treatment of intraocular retinoblastoma: preliminary results. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1154-1158.
10. Gündüz K: Tek taraflı retinoblastomda kemoredüksiyon tedavisi sonuçları. *MN Oftalmoloji* 2000; 7: 316-320.
11. Buys RJ, Abramson DH, Ellsworth RM et al: Radiation regression pattern after cobalt plaque insertion for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1206-1208.
12. Ellsworth RM: The practical management of retinoblastoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1969; 67: 463-534.
13. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Meadows AT, Gross N, Cater J, Needle M: The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth Group V retinoblastoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1613-1617.
14. Dithmar S, Aaberg TM, Gronssniklaus HE: Histopathologic changes in retinoblastoma after chemoreduction. *Retina* 2000; 20: 33-36.
15. Bechrakis NE, Bornfeld N, Schueler A, Coupland SE, Henze G, Foerster MH: Clinicopathologic features of retinoblastoma after primary chemoreduction. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 887-893.