

RETİNOBLASTOMDA PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN KLİNİKOPATOLOJİK AÇIDAN İNCELENMESİ

Dr. Işıl PAKİŞ*, Dr. Cuyan DEMİRKESEN**, Dr. Murat YOLAR***, Dr. Gültekin KANER**

ÖZET: Çalışmamızda 1984-1996 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış, 44'ü unilateral, 11'i bilateral 55 adet retinoblastom olgusu histopatolojik ve klinik yönlerden incelenmiştir. Olgulara ait tümör çapı, büyüme paterni, sklera, koroid, optik sinir invazyonu gibi parametreler değerlendirilmiştir. Ayrıca flow sitometrik yöntemle ploidi analizi, DNA sentezi gösteren hücrelerin oranı (S fazı fraksiyonu) belirlenmiştir. Retinoblastomla ilgili prognostik faktörler üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış ve birbirleri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Optik sinir, koroid ve orbita invazyonunun metastaz açısından önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir. Özetle, retinoblastomda nüks ve bilateralite, optik sinir, koroid ve sklera invazyonunun prognozu olumsuz yönde etkileyen faktörler olduğu sonucuna varılmıştır.

ANAHTAR KELİMELE: Retinoblastom, flow sitometri, prognoz

SUMMARY: RETINOBLASTOMA AND ITS RELATIONSHIP WITH CLINICOPATHOLOGICAL PROGNOSTIC PARAMETERS. Retinoblastoma, is one of the most common childhood malignancies. Fifty five patients with retinoblastoma (44 unilateral, 11 bilateral) have been examined, between 1984-1996 in Cerrahpaşa Medical School Pathology Department. We examined the parameters as tumor size, growth pattern, sclera, choroid, optic nerve invasion and DNA ploidy pattern and S-phase fraction were evaluated by flow-cytometry. Many clinicopathologic studies have been made in an attempt to determine which gross and microscopic features of retinoblastoma have prognostic value. These studies have yielded conflicting conclusions. Reported risk factors for metastasis from retinoblastoma include orbital invasion, optic nerve invasion, and possibly choroidal invasion of retinoblastoma. In conclusion, our results showed that the optic nerve, choroid, sclera invasion were poor prognostic factors.

KEY WORDS: Retinoblastoma, flow cytometry, prognosis

GİRİŞ VE AMAÇ

Retinoblastom, infantil ve erken çocukluk döneminde en sık görülen intraoküler malign tümördür. Çocukluk çağında kanser ölümlerinin %1'i retinoblastoma bağlıdır. Son yıllarda erken tanı ve tedavi yöntemleri ile retinoblastom prognozunda iyileşme saptanmış, 5 yıllık sağ kalım 1860'da %5 iken, günümüzde %95'e ulaşmıştır (1).

Retinoblastomla ilgili prognostik faktörler üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış ve birbirleri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir (2-8). Optik sinir tutulumu literatürde üzerinde durulan en önemli prognostik faktörlerden biridir (2,3). Bunun yanı sıra son yıllarda birçok solid tümörde prognostik öneme sahip proliferatif aktivite ile ilgili parametreler üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Tümörün proliferatif aktivitesi, büyüme siklusundaki hücre sayısının total hücre sayısına oranı olarak tanımlanmaktadır. Solid tümörlerde prognostik öneme sahip olan proliferatif aktivitenin ölçümünde flow sitometrik DNA analizi hızlı, objektif ve güvenilir bir yöntemdir.

Bu çalışmanın amacı, retinoblastomun histopatolojik ve klinik özelliklerinin incelenmesi, flow sitometrik yöntemle tümör hücrelerindeki DNA içeriğinin saptanması, bunların diğer prognostik faktörlerle ilişkisi ve prognoza etkilerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1984-1996 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış

55 adet retinoblastom olgusu histopatolojik ve klinik özellikleri açısından yeniden incelendi.

Elli beş olguya ait, %10'luk formalinde fikse edildikten sonra rutin işlemlerden geçirilerek hazırlanmış Hematok-silen eozin ile boyalı parafin kesitler tümör çapı, tümörün büyüme paterni (endofitik, eksofitik), koroid, sklera, optik sinir invazyonu, tümör nekrozu ve kalsifikasyon içeriği, rozet varlığı, glob içi lokalizasyon, iridokorneal açığı tutulumu, glob dışı yayılım, mitoz sayısı yönünden değerlendirildi. Elli beş olgudan otuz altı olguya ait klinik bilgiler CTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı arşivinden elde edildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, tek veya çift taraflı oluş, nüks ve metastaz varlığı incelendi. Yeterli materyel içeren 50 olguya DNA akım sitometrisi uygulandı. Bu amaçla olgunun artefaksız ve en az %20 tümör içeren parafin bloğundan 30 mikronluk 3-4 kesit alındı. Bu parafinize kesitler bir tüp içine yerleştirilip ksilol ile tamamen muamele edildi. Ksilol ile tamamen deparafinize edilen dokular ksilolden arındırılıp sırasıyla %96, %80, %10 ve %40'lık alkol solusyonlarında 10'ar dakika bekletildi. Fosfatla tamponize edilmiş izotonik solusyon (FTİ=PBS) ile yıkandı. Hücreler santrifüj edilerek PBS'den arındırıldı. Hipertonik suda 12 saat bekletilerek hidrasyonu sağlandı. Doku kesitleri 14. 17. 22 gausluk iğnelerle sırası ile mekanik olarak parçalandı. 30 mikronluk naylon tüllerden geçirilerek filtre edildi. Sonra hücreler %0,5'lik pepsin ile 37 derecede yarım saat enkübe edildi. Enkübasyon sonrası PBS ile ikişer kez yıkandı. Oda sıcaklığında 20 dakika %0,1'lik RNase ile enkübe edilerek var olan RNA zincirleri kırıldı. Tekrar iki defa PBS ile yıkanan hücreler santrifüj edilip hipotonik propidium iodyd (PI) ile yarım saat muamele edildiler. Diğer DNA spesifik boyalara göre PI. 488nm'lik lazer emisyonu ışığında daha iyi sonuçlar vermekte olduğundan statik DNA içerik ölçümlerinde bu tercih edildi. Boyanan hücreler akım sitometri cihazında analize gönderildi.

Analiz sırasında kullanılan akım sitometri cihazı, Bec-

* Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu

** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

*** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Çalışmamız 12. Ulusal Patoloji Sempozyumunda (24-27 Nisan 1997) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

TABLO 1: NÜKS VE METASTAZ İLE OPTİK SINİR, KOROID, SKLERA İNVAZYONU VE GLOB DIŞI YAYILIM ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

	Nüks (n: 8)	Metastaz (n: 5)
Optik sinir invazyonu	7	3
Koroid invazyonu	7	4
Sklera invazyonu	6	2
Glob dışı yayılım	6	4

ton-Dickinson markası, DOM modülü donanımlı Facscon flow cytometer idi. 480 nm'lik lazer eksitasyon yapabilmekte ve 3 renkli analiz filtrelerine sahipti. Değerlendirme ve yorumlar, Becton-Dickinson'un Cell FIT 2,0 software ile yapıldı. 50 adet tümör vakası 400Mw-488nm'lik laser emülsiyon kullanılıp, 10000 ile 50000 hücre sayılarak 1023 kanallı entegre floresans histogramlara toplandı. Aletin photomultiplier tüp voltajları tavuk alyuvarları ile her analizden önce ayarlandı. (Tavuk alyuvarları, Becton-Dickinson firmasından temin edilmiştir. Cat No:95-0023)

Diploid populasyonun DNA indeksi 1 olarak verildi. 1'den farklı DNA indeksi olan pikler total preperata göre %10'dan fazla hücre taşıyorlar ise anaploid olarak değerlendirildi. G0-G1 pikinin genişliği parafinize dokularda %10'un altında CV'lere sahipse değerlendirmeye alındı. Proliferatif S fraksiyonuna göre %10'un üzerindeki değerler yüksek proliferatif aktivite, %10'un altındaki değerler düşük proliferatif aktivite olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizlerde parametreler arasındaki ilişkiler ki-kare, Fisher kesin olasılık testi ve t-testi ile saptandı. Birden fazla faktörün etkili olduğu durumların analizi için lojistik regresyon testinden yararlanıldı. Yaşama olasılığı ile takip süreleri arasındaki ilişki ise Kaplan Mayer testi ile incelendi.

BULGULAR

Anabilim Dalımızda 1984-1996 yılları arasında retinoblastom tanısı alan 55 olgunun 28'i kız (%50,9), 27'si erkek (%49,1) olup, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Olgularımızın yaşları 2,5 ay ile 10 yaş arasında değişmekte olup, ortalama yaş 29 ay, median yaş 24 aydır.

Takibi bilinen 36 vakanın izleme süreleri 5 ay ile 87 ay arasında değişmekteydi. Bunlardan 8 vaka 5-6 ay, 6 vaka 7-12 ay, 11 vaka 13-24 ay, 11 vaka 25 ay ve üzerinde takip edilmişti.

Tümörün makroskopik ölçülebilen en büyük çapı 0,8 ile 2,5 cm arasında değişmekte olup, ortalama çap 1,6 cm idi. Tümör çapı ile optik sinir, koroid, sklera invazyonu, glob içi tümör hacmi ve glob dışı yayılım arasındaki ilişki lojistik regresyon testi ile incelendi. Tümör çapı ile glob içi

tümör hacmi arasında istatistiksel anlamlılık bulunurken ($p=0,02$) tümör çapı ile diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Büyüme paternine göre değerlendirdiğimizde 30 olgu endofitik (%54,6), 24 olgu endo-ekzofitik (%43,6), 1 olgu ise ekzofitik (%1,8) büyüme paterni göstermekteydi.

Sklera invazyonu 15 olguda (%27), koroid invazyonu 25 olguda (%45,4), optik sinir invazyonu 28 olguda (%50,8) görülmekteydi. Optik sinir invazyonu gösteren 9 olguda invazyon optik sinir başında, 5 olguda lamina kribrozaya kadar, 14 olguda ise lamina kribrozayı aşmıştı. Ki-kare testiyle büyüme paterni ile koroid ve sklera invazyonu arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı ilişki saptanırken ($p<0,001$), optik sinir invazyonu ile anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$).

Sklera invazyonu görülen 15 olgunun 9'unda (%60), koroid invazyonu gösteren 25 olgunun 12'sinde (%48), optik sinir invazyonu gösteren 28 olgunun 9'unda (%31,1) glob dışı yayılım saptandı. Bu parametrelerden sklera ve koroid invazyonu ile glob dışı yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$).

Bilateral olgularla unilateral olgular arasında lojistik regresyon analizi ile koroid, sklera optik sinir invazyonu, nüks ve metastaz arasındaki ilişki incelendi. Koroid invazyonu, sklera invazyonu ve nüks; bilateral olgularımızda daha sık görülmekteydi (Koroid invazyonu için $p=0,02$, sklera invazyonu için $p=0,02$ ve nüks için $p=0,02$). Optik sinir invazyonu da bilateral olgularda daha sık görülmesine rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi. ($p=0,08$)

Flexner-Wintersteiner tipi rozetler, (++) üzerinden yapılan değerlendirmede, 32 olguda hafif yoğunlukta (+), 6 olguda ise yoğun (++) olarak saptandı.

İridokorneal açıda tümör 7 olguda saptanırken (%12,7), 33 olguda açı serbestti. Onbeş olguda kesitlerde iridokorneal açı değerlendirilemedi.

Takibi bilinen 36 olgunun 8'inde lokal nüks, 5'inde uzak metastaz (kemik iliği 3, beyin 1, femur başı 1) saptandı. Nüksler enükleasyondan en erken 2 ay, en geç 10 ay sonra görüldü.

Nüks ve metastaz ile optik sinir, koroid, sklera invazyonu ve glob dışı yayılım arasındaki ilişki tablo 1'de görülmektedir. İstatistiksel incelemede nüks ile optik sinir, koroid invazyonu ve glob dışı yayılım arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Nüks ile sklera invazyonu arasında ise kuvvetli ilişki bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,015$).

Takibi bilinen 36 olgudan 3'ü hastalık nedeniyle kaybedildi. Bu olguların özellikleri Tablo 2'de görülmektedir.

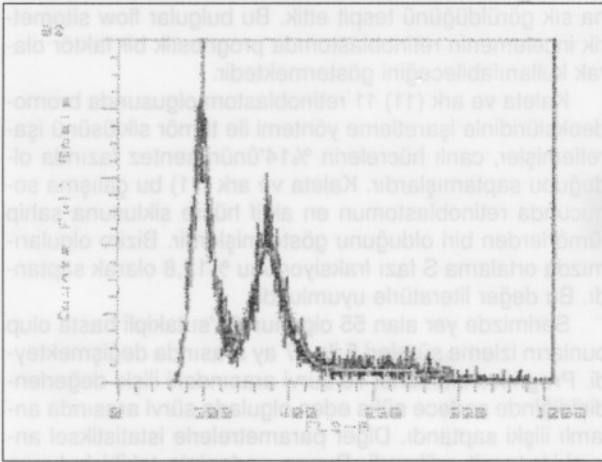
Blokları arşivden bulunabilen 50 olgu flow sitometrik analizle DNA içeriği açısından incelendiğinde 32 olguda anaploidi, 17 olguda diploidi, 1 olguda ise multipl anaploidi saptandı. Ortalama S fazı oranları açısından incelendi-

TABLO 2: RETİNOBLASTOM NEDENİYLE KAYBEDİLEN OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

	Yaş	Cins	Büy pat.	Çap	Kor inv.	Skle inv.	Opt inv.	Nekr.	Kals.	Glob içi lo.	Anap.	Ort S fazı
1	4	K	End-ekzo	1,5	+	+	+	+++	+	2/3	A	%12,2
2	1,5	E	End-ekzo	2	+	+	+	+++	+++	4/4	D	%26,1
3	2	E	End-ekzo	2	+	+	+	+++	++	4/4	A	%19

Büy pat: Büyüme paterni, Kor inv: Koroid invazyonu, Skle inv: Sklera invazyonu, Opt inv: Optik sinir invazyonu, Nekr: Nekroz, Kals: Kalsifikasyon, Glob içi lo: Glob içi lokalizasyon, Anap: Anaploidi, Ort S fazı: Ortalama S fazı fraksiyonu

(The Turkish Journal of Pathology)



Şekil 1. DNA indeksi 1,77 olan hiperploid anaploidi gösteren vakaya ait histogram örneği

ğinde 3 olgu %0-5 arası, 10 olgu %6-10 arası, 19 olgu %11-15 arası, 18 olgu ise %16 ve üzeri olarak değerlendirildi. Anaploidi içeren olgular kendi içinde incelendiğinde 5 olgu yakın diploid anaploidi, 6 olgu hiperploidi, 21 olgu tetraploid anaploidi, 1 olgu hipertetraploid anaploidi göstermekteydi (Şekil 1).

Anaploidinin optik sinir, sklera, koroid invazyonu, glob dışı yayılım, tümörün glob içi hacmi, nüks ve metastaza etkisi lojistik regresyon testi ile incelendi. Bunlardan koroid invazyonu ve glob dışı yayılım ile anaploidi arasında istatistiksel anlamlılık saptandı. ($p=0,042$ ve $p=0,04$)

Takipleri bilinen 36 olguda sürvi ile cins, bilateral oluş, optik sinir, koroid ve sklera invazyonu, glob içi lokalizasyon, glob dışı yayılım, mitoz sayısı, rozet varlığı, büyüme paterni, tümör çapı, nekroz, kalsifikasyon, nüks, metastaz ve anaploidi varlığı arasındaki ilişkiler Kaplan-Meier testi ile incelendi. Yalnızca nüks ile sürvi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. ($p=0,0211$)

TARTIŞMA

Çocukluk çağı tümörlerinin %3'ünü oluşturan retinoblastom sıklıkla 3 yaşından önce görülmekte, 7 yaşından sonra görülme sıklığı ise giderek düşmektedir. Devasa ve ark.(9) 61 olgudan oluşan serilerinde 5 yaşın üzerinde 2 olgu, Zimmerman ve ark. (1) 760 olgudan oluşan serilerinde 10 yaş üzeri 5 vaka bildirmektedir. Serimizde 55 olgunun 6'sı 5 yaşın üzerinde, 1'i 10 yaşın üzerindeydi. Yine serimizde ortalama yaş 29 ay, median yaş 24 ay olarak saptandı.

Retinoblastomda optik sinir tutulumu literatürde üzerinde durulan en önemli prognostik faktörlerden biridir. Shields ve ark. (2), 289 olguluk serilerinde %29 oranında, Magrann ve ark. (3) ise 814 olguluk serilerinde %29,5 oranında optik sinir invazyonu bildirmişlerdir. Bizim serimizde optik sinir invazyonu %50,8 olarak bulunmuş, metastaz saptanan 5 olgunun 3'ünde (%60), nüks saptanan 8 olgunun 7'sinde (%87,5) ve kaybedilen olguların tamamında optik sinir tutulumu görülmüştür. Serimizde saptanan bu bulgularla optik sinir invazyonunun olumsuz bir prognostik faktör olduğu düşünülmüştür. Literatürde lamine kribrozayı aşan invazyonun metastatik hastalıkta et-

TABLO 3: RETİNOBLASTOMDA DNA İÇERİĞİ VE PROLİFERATİF ÖZELLİKLER

	DNA İçeriği	Ort. S Fazı	DNA İndeksi
OLGU 1	Dd	Dd	Dd
OLGU 2	Dd	Dd	Dd
OLGU 3	Tetraploid anaploid	%11,4	2,04
OLGU 4	Tetraploid anaploid	%15,4	1,97
OLGU 5	Diploid	%4,5	0
OLGU 6	Dd	Dd	Dd
OLGU 7	Hiperdiploid anaploid	%10,7	1,25
OLGU 8	Diploid	%11,7	0
OLGU 9	Tetraploid anaploid	%11	1,8
OLGU 10	Yakın diploid anaploid	%17,9	1,19
OLGU 11	Tetraploid anaploid	%11,6	2,00
OLGU 12	Hiperploid anaploid	%7,8	1,77
OLGU 13	Tetraploid anaploid	%12,2	1,19
OLGU 14	Diploid	%9,1	0
OLGU 15	Tetraploid anaploid	%14,1	2,03
OLGU 16	Tetraploid anaploid	%19	2,02
OLGU 17	Tetraploid anaploid	%14	1,9
OLGU 18	Hiperploid anaploid	%10,2	1,60
OLGU 19	Diploid	%3,8	0
OLGU 20	Tetraploid anaploid	%19	2,00
OLGU 21	Tetraploid anaploid	%18,8	2,03
OLGU 22	Yakın diploid anaploid	%15,6	1,08
OLGU 23	Diploid	%16,5	0
OLGU 24	Diploid	%26,1	0
OLGU 25	Multiploid anaploid	%14,9	1,74-2,22
OLGU 26	Tetraploid anaploid	%16,5	2,05
OLGU 27	Hiperploid anaploid	%18	1,23
OLGU 28	Diploid	%3,8	0
OLGU 29	Diploid	%15,2	0
OLGU 30	Tetraploid anaploid	%10,1	1,93
OLGU 31	Tetraploid anaploid	%18,5	2,05
OLGU 32	Tetraploid anaploid	%16	2,11
OLGU 33	Diploid	%6,6	0
OLGU 34	Hiperploid anaploid	%9	1,27
OLGU 35	Hiperploid anaploid	%19,8	1,30
OLGU 36	Diploid	%14,6	0
OLGU 37	Diploid	%10,4	0
OLGU 38	Tetraploid anaploid	%10,7	2,07
OLGU 39	Tetraploid anaploid	%9,2	1,89
OLGU 40	Diploid	%5,8	0
OLGU 41	Yakın diploid anaploid	%8,0	1,15
OLGU 42	Diploid	%11,8	0
OLGU 43	Dd	Dd	Dd
OLGU 44	Diploid	%9,7	0
OLGU 45	Tetraploid anaploid	%19	2
OLGU 46	Tetraploid anaploid	%12,9	2,02
OLGU 47	Yakın diploid anaploid	%15,4	1,20
OLGU 48	Yakın diploid anaploid	%13	1,13
OLGU 49	Tetraploid anaploid	%8,1	2,01
OLGU 50	Diploid	%12,2	0
OLGU 51	Diploid	%12,9	0
OLGU 52	Diploid	%8,4	1,96
OLGU 53	Tetraploid anaploid	%17,4	0
OLGU 54	Dd	Dd	Dd
OLGU 55	Tetraploid anaploid	%16,1	2,05

Ort S Fazı: Ortalama S fazı Fraksiyonu Dd: Teknik nedenlerle değerlendirilemedi

ken olduğu, optik sinir başında olan ve lamina kribrozayı aşmamış invazyonun ise metastatik hastalık açısından risk oluşturmadığı vurgulanmaktadır (2,3). Serimizde metastaz saptanan 5 olgunun 3'ünde, nüks gösteren 8 olgunun 6'sında optik sinir tutulumunun lamina kribrozayı aşmış olması bu görüşü destekler niteliktedir.

Koroid invazyonunun prognostik önemi literatürde sıkça tartışılan konulardan biridir. Bazı yazarlar koroid invazyonunun kötü bir prognostik faktör olduğunu savunurken diğerleri sadece masif koroid invazyonunun prognoza etkisi olduğunu iddia etmektedir (4-7). Çalışmamızda koroid invazyon oranı %45,4 olup, nüks gösteren olguların %87,5'inde, metastaz görülen olguların ise %80'inde tespit edildi. Ayrıca serimizde koroid invazyonu ile glob dışı yayılım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Bu bulgular ışığında koroid invazyonunun olumsuz bir prognostik faktör olduğu düşüncesindeyiz. Serimizde koroid invazyonu ve optik sinir tutulum birlikteliği 15 olguda görülmüş ve bu olguların %33'ünde nüks, %13'ünde metastaz tespit edilmiştir.

Olgularımızın %27'sinde sklera invazyonu görülürken, nüks gösteren olgularda bu oran %75, metastaz gösteren olgularda ise %40 idi. Yine çalışmamızda sklera invazyonu ile glob dışı yayılım arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak sklera invazyonunun prognozu kötü yönde etkilediğini göstermektedir (3).

Serimizde bilateral olguların oranı %25 idi. Ünilateral olgularla bilateral olgular optik sinir, koroid, sklera invazyonu, diferansiasyon, nüks ve metastaz açısından karşılaştırıldığında bilateral olgularda koroid, sklera invazyonu ve nüksün istatistiksel anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı. Optik sinir invazyonu istatistiksel anlamlı olmasa da bilateral olgularda daha sık görülmekteydi. Bu bulgular ışığında bilateral olgularda prognoz daha kötü olduğu sonucuna varılmıştır.

Flow sitometri (FSM) neoplastik olayların davranışlarını önceden tahminde bize yardımcı bir yöntemdir. FSM incelemesi ile en sık araştırılan prognostik öneme sahip kriterler ploidi analizi ve DNA sentezi gösteren (S fazı) hücrelerin oranıdır. Anaploidi ve/veya yüksek S fazı fraksiyonu genellikle yüksek dereceli agresif tümörlerde izlenir. FSM DNA analizi özellikle düşük evredeki tümörlerde adjuvan sağaltıma karar aşamasında yol gösterici olabilir. Ayırıcı tanı, tedavi yanıtı, prognoz gibi konularda patoloji ile klinik arasında iletişim sağlar.

Son yıllarda retinoblastomda DNA indeksini saptamaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Dangou ve ark (10) 21 retinoblastom, 11 nöroblastom, 1 ganglionöroblastom, ve 4 medulloblastom olgusunda nükleer DNA içeriğini farklı saptamışlar, retinoblastomun daha çok anaploidi gösterdiğini bulmuşlardır.

Biz serimizde 32 olguda anaploidi, 17 olguda diploidi, 1 olguda multipl anaploidi saptadık. Anaploidi gösteren olgularımızın oranı %66 idi. Anaploidinin optik sinir, sklera, koroid invazyonu, glob dışı yayılım, tümörün glob içi hacmi, nüks ve metastazla ilişkisi lojistik regresyon analizi ile incelendi. Anaploidi gösteren olgularımızda istatistiksel anlamlı olarak koroid invazyonu ve glob dışı yayılımın da-

ha sık görüldüğünü tespit ettik. Bu bulgular flow sitometrik incelemenin retinoblastomda prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Kaleta ve ark (11) 11 retinoblastom olgusunda bromodeoksüridinle işaretleme yöntemi ile tümör siklusünü işaretlemişler, canlı hücrelerin %14'ünün sentez fazında olduğunu saptamışlardır. Kaleta ve ark (11) bu çalışma sonucunda retinoblastomun en aktif hücre siklusuna sahip tümörlerden biri olduğunu göstermişlerdir. Bizim olgularımızda ortalama S fazı fraksiyonunu %12,8 olarak saptandı. Bu diğer literatürle uyumlu idi.

Serimizde yer alan 55 olgunun 36'sı takipli hasta olup bunların izleme süreleri 5 ile 87 ay arasında değişmekteydi. Prognostik faktörler ile survi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde sadece nüks eden olgularla survi arasında anlamlı ilişki saptandı. Diğer parametrelerle istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. Bunun nedeninin takibi bulunan olgu sayısının azlığı ve takip edilen olguların çoğunluğunun da izleme sürelerinin kısa oluşuna bağlı olduğu kanısındayız.

Özet olarak tümörlerde prognozu değerlendirmede nüks ve survi iki önemli parametredir. Retinoblastomda nüks ile bilateralitenin ve survi ile de nüksün istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi saptanmıştır. Bununla birlikte çalışmamızda koroid, optik sinir ve sklera invazyonu nüks gösteren olgularda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek oranda görülmüştür. Yine kaybedilen olguların hepsinde koroid, sklera ve optik sinir invazyonu saptanmıştır. Bu bulgular ışığında koroid, sklera ve optik sinir invazyonunun da olumsuz seyir göstergeleri olarak yorumlanabileceği sonucuna varılmıştır.

Teşekkür: Akım sitometrik analizi yapan Düzen laboratuvarına teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Rorenz E. Zimmerman. Retinoblastoma and Retinocytoma in Spencer W. H. (ed). Optic Pathology An Atlas and Textbook Third Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Mexico, Rio de Janeiro, Sydney. 1985;1292-1351.
2. Shield CL, Shields JA, Baez K, et al. Optic nerve invasion of retinoblastoma. Cancer 1994;73:692-8.
3. Magramm I, Abramson DH, Ellsworth RM. Optic nerve involvement in retinoblastoma. Ophthalmology 1989;96:217-22.
4. Messmer E.P, Heinrich T, Hopping W, et al. Risk factors for metastases in patients with retinoblastoma. Ophthalmology 1991;98:136-41.
5. Shield CL, Shields JA, Baez K, et al. Choroidal invasion of retinoblastoma; metastatic potential and clinical risk factors. Br J Ophthalmol. 1993;77:544-8.
6. Redler LD, Ellsworth RM. Prognostic importance of choroidal invasion in retinoblastoma. Arch Ophthalmol 1973;90:294-6.
7. Wang AG, Hsu WM, Hsia WW, et al. Clinicopathologic factors related to metastasis in retinoblastoma. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2001;38:166-71.
8. Kopelman JE, Mclean IW, Rosenberg SH. Multivariate analysis of risk factors for metastasis in retinoblastoma, treatment by enucleation. Ophthalmology 1987;94:371-7.
9. Devesa SS. The incidence of retinoblastoma. Am J Ophthalmol 1979; 80:263-5.
10. Dongou JM, Salmon I, Torres LF, Budel V, Ndiaye PD, Pasteels JL, Verbest A, Kiss R. DNA histogram typing in retinoblastomas and neuroblastomas Modern pathology. 1993;6:403-12.
11. Michales SK, Char DH, Kroll SM, Waldman FM. Retinoblastoma cell cycling. Cytometry 1991;12:188-92.