

Retina Tümörlerinde Tedavi

Treatment of Retinal Tumors

A. Kaan GÜNDÜZ¹

Derleme

Editorial Review

ÖZ

Retinoblastomda uzun yıllar enükleasyon ve eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Ancak son yıllarda kemoreduksiyon ile tümör küçültme ve ardından focal tedaviler (kriyoterapi, transpupiller termoterapi ve plak radyoterapi) ağırlık kazanmıştır. Enükleasyon tedaviye cevapsız gözlerde ve tek taraflı ileri evre retinoblastomda kullanılmaktadır. Eksternal radyoterapi bilateral olgularda bir göze enükleasyon yapıldıktan sonra kalan göze uygulanmaktadır. Retina kapiller hemanjiomlarında ekvator önündeki lezyonlarda kriyoterapi ve arka kutba yakın yerleşimli tümörlerde ise fotodinamik tedavi uygulanmaktadır. Retinanın vazoproliferatif tümöründe kriyoterapi ilk tedavi seçeneğidir. Tedaviye cevapsız retina kapiller hemanjiom ve retina vazoproliferatif tümör olgularında plak radyoterapi yapılmalıdır. Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomunda vitrektomi ve membran soyma gibi cerrahilerle ufak görme artışları sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Retinoblastom, retina kapiller hemanjiomu, retinanın vazoproliferatif tümörü, kriyoterapi, fotodinamik tedavi, plak radyoterapi, enükleasyon, transpupiller termoterapi, eksternal radyoterapi.

ABSTRACT

Enucleation and external beam radiotherapy have been the mainstays of treatment in retinoblastoma for many years. Chemoreduction and focal treatments including cryotherapy, transpupillary thermotherapy, and plaque radiotherapy have gained popularity in the recent years as primary treatment for this condition. Enucleation is used in treatment unresponsive eyes and in advanced unilateral cases. EBRT is used in the remaining unresponsive eye of bilateral patients after the first eye has been enucleated. In retinal capillary hemangiomas, cryotherapy for lesions located anterior to the equator and photodynamic therapy for lesions located near the posterior pole are the preferred methods of treatment. In retinal vasoproliferative tumors, cryotherapy is commonly used as the first-line treatment. Plaque radiotherapy is used in treatment resistant cases of retinal capillary hemangioma and retinal vasoproliferative tumor. Vitrectomy and epiretinal membrane peeling can be used in combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium with modest visual acuity improvement.

Key Words: Retinoblastoma, retinal capillary hemangioma, vasoproliferative tumor of the retina, cryotherapy, photodynamic therapy, plaque radiotherapy, enucleation, transpupillary thermotherapy, external radiotherapy.

Ret-Vit 2010;18:Özel Sayı:119-124

Geliş Tarihi : 09/08/2010

Kabul Tarihi : 11/08/2010

Received : July 09, 2010

Accepted : July 08/, 2010

1- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Prof. Dr.

1- M.D. Professor, Ankara University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
GUNDUZ K., eyemd@ada.net.tr

Correspondence: M.D. Professor, Kaan GÜNDÜZ
Ankara University Faculty of Medicine Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY

GİRİŞ

Bu yazıda retinoblastom, retina damarsal tümörleri ve retina pigment epitel tümörlerinin tedavisi üzerinde durulacaktır.

RETINOBLASTOM^{1,2}

Retinoblastom (RB) çocukluk çağıının en sık görülen malign göz içi tümörüdür. Tümör ortalama olarak 15.000 canlı doğumda bir görülmektedir. Olguların yaklaşık %6'sında aile öyküsü mevcuttur. Retinoblastom 2/3 olguda unilateral, 1/3 olguda ise bilateral olarak karşımıza çıkmaktadır. Ortalama tanı konma yaşı 18 aydır. Unilateral olgularda ortalama tanı yaşı 2, bilateral olgularda ise ortalama tanı yaşı 1'dir. Retinoblastom sıklıkla 3 ay-3 yaş aralığında görülmekle birlikte, doğumda ve geç çocukluk çağıında (>10 yaş) da ortaya çıkabilir.

Retinoblastom, retinadan kaynaklanan bir tümördür. Başlangıçta şeffaf bir yapıda iken zamanla büyür, beyaz ve opak bir renk alır, kubbe şekilli bir kitleye dönüşür. Besleyici ve drene edici damarları gelişir. Tümör içinde kalsifikasyon gözlenebilir. Tümör büyüdükçe ekso-datif retina dekolmanı gelişebilir. Tümörden kopan parçalar, subretinal ve vitreus tohumlanması oluşturabilir.

Göz içi retinoblastom tedavisinde klasik olarak kullanılan yöntemler enükleasyon ve eksternal radyoterapidir. Eksternal radyoterapi sonrasında kalıtsal retinoblastomlu olgularda hem ışın uygulanan bölgede hem de vücudun diğer bölgelerinde sekonder kanserler görülmektedir. Bu bakımdan, eksternal radyoterapiden mümkün olduğunca kaçınmak gereklidir. Son yıllarda göz içi retinoblastom tedavisinde kemoredüksiyon (tü-

mörün kemoterapi ile küçültülmesi) ve fokal tedavi yöntemleri güncellik kazanmıştır.

1) Enükleasyon³

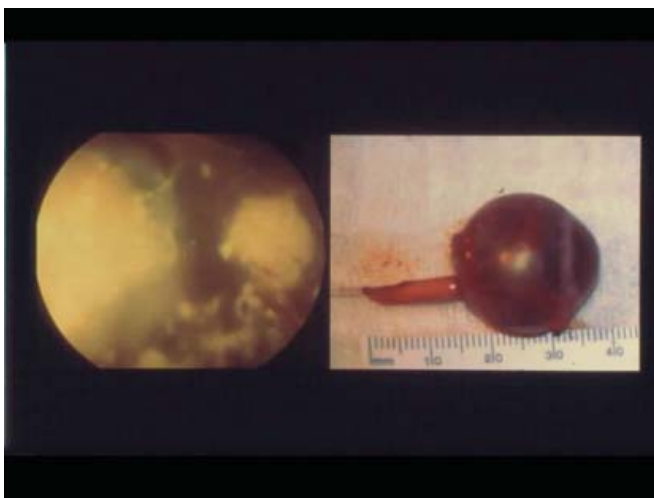
Endikasyonları: Taban çapı >20 mm, kalınlığı >10 mm retinoblastomda, vitreus hemorajisi, optik disk, koroid, ön kamara, pars plana invazyonu varlığında uygulanır (Resim 1). Tek taraflı ileri evre retinoblastomlarda en uygun tedavi seçeneğidir. Gözün korunma şansı zayıf olan tek taraflı olgularda enükleasyon tercih edilmelidir.

Enükleasyon sonrası orbitaya poröz veya nonporöz implantlar uygulanabilir. Poröz implantlar, hidroksiapatit, poröz polietilen, sentetik hidroksiapatit ve biyoseramik (alüminyum oksit) implantları içermektedir. Nonporöz implantlar ise PMMA (polimetil metakrilat) ve silikon implantları kapsamaktadır. Poröz implantlar, vikril mesh, sklera, fasia lata veya polimer madde gibi bir kaplama materyali ile kaplı olarak kullanıldıklarında en iyi fonksiyonel ve kozmetik sonuçlar elde edilmektedir. Kaplı poröz implantların çok sayıda avantajı vardır. Göz dışı kaslar implanta tutturulduğu için implant migrasyonu ve enfeksiyon riski azalmakta, ve implant motilitesi daha iyi olmaktadır.

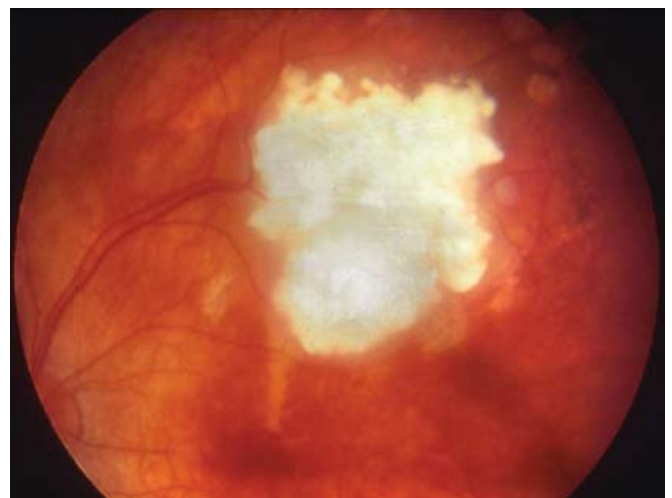
2) Eksternal radyoterapi⁴

Eksternal radyoterapi, retinoblastom tedavisinde son derece etkili bir yöntemdir. 1960'lardan 1990'ların ortalarına kadar bütün dünyada yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak sekonder kanser yapıcı etkileri ortaya çıktığı için günümüzde primer tedavi olarak kullanımından büyük oranda uzaklaşmıştır.

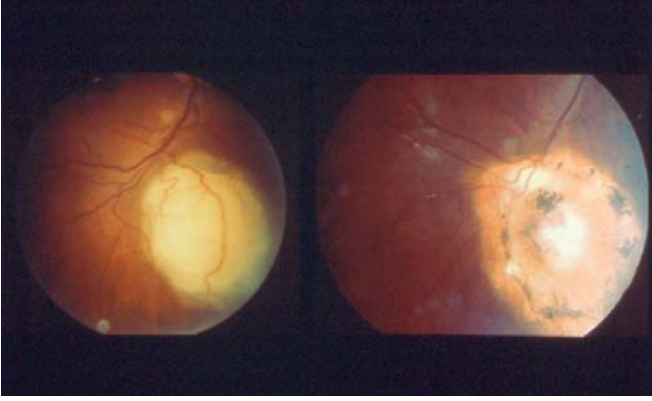
Endikasyonları: Taban çapı 12-20 mm, kalınlığı 8-10 mm retinoblastomda, yaygın vitreus ve subretinal



Resim 1: Kemoredüksiyon tedavisine cevap vermemiş yaygın vitreus tohumları ile seyreden retinoblastom (sağ). Enükleasyon ile optik sinir kesilmesi uzun (17 mm) kesilmiş. Retinoblastom optik sinir yoluyla SSS'e yayıldığı için uzun optik sinir hayat kurtarıcı olabilmektedir. (Gündüz K, Shields CL. Retinoblastoma Update. American Academy of Ophthalmology Focal Points, Volume XXIII, Number 7, September 2005 (Section 1 of 3)'den alınmıştır).



Resim 2: Eksternal radyoterapi sonrasında gerileyerek kalsifiye olmuş retinoblastom. Hasta bu göz ile 20/20 (Tam) görüyor. (Gündüz K, Shields CL. Retinoblastoma Update. American Academy of Ophthalmology Focal Points, Volume XXIII, Number 7, September 2005 (Section 1 of 3)'den alınmıştır).



Resim 3: Kemoredüksiyon ve transpupiller termoterapi öncesinde retinoblastom (sağ). Tümör taban çapı 6x6 mm, kalınlığı ise ultrasonografi ile 3 mm olarak ölçülmüştür. 6 kür kemoredüksiyon ve 3 kür TTT sonrasında tümörün total atrofik korioretinal skar dokusuna dönüştüğü izleniyor. (Gündüz K, et al. Ophthalmology 2004;111:1917-1924'den alınmıştır).

tohumları varlığında ve diğer tedavi yöntemlerine cevap alınamaması durumunda son seçenek olarak kullanılmaktadır (Resim 2). Ortalama 40-45 Gy tepe dozu kullanılır. Sadece eksternal radyoterapi kullanıldığında, Reese-Ellsworth evre I retinoblastomda %91 başarı sağlanırken, evre V retinoblastomda başarı oranı %29'a inmektedir.

Yan etkileri: Radyasyon retinopatisi, radyasyon papillopatisi, kirpik kaybı, kuru göz, keratit, katarakt, sekonder kanserlerdir. Sekonder kanserler 1 yaşın altında radyoterapi alanlarda daha sıktır. Eksternal radyoterapi alan kalitsal retinoblastomda olgularda 30 yıllık izlemde sekonder tümör gelişme riski en az %30 iken, eksternal radyoterapi almayan kontrol grubunda %6'dır.

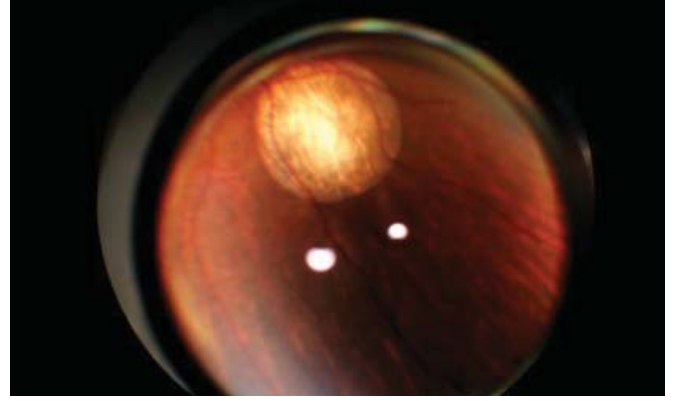
3) Kemoredüksiyon⁵⁻¹²

1990'ların ortalarından itibaren göz içi retinoblastom tedavisinde ağırlık eksternal radyoterapi yerine kemoredüksiyon ve fokal tedavilerin uygulanmasına yönelmiştir. Kemoredüksiyon tedavisinde vinkristin, etoposid, karboplatin kullanılmaktadır. Burada amaç tümörü küçülterek, fokal tedavi yöntemlerinin uygulanmasını kolaylaştırmaktır. Fokal tedavi yöntemleri arasında en sık kullanılanlar, kriyoterapi, transpupiller termoterapi, ve episkleral plak radyoterapisidir (brakiterapi).

Kemoredüksiyon ile tümör taban çapında ortalama %35, tümör kalınlığında ortalama %50 azalma elde edilir. Vitreus ve subretinal tohumlar da kemoredüksiyona yanıt verebilir. Tedaviye en belirgin cevap 2. kürden sonra oluşur. Bundan sonra, fokal tedavi yöntemleri uygulanır (Resim 3).

Kemoredüksiyon ve fokal tedavi yöntemleri ile Reese-Ellsworth evre I retinoblastomda %100 başarı sağlanırken, evre V'de bu oran %30'a inmektedir.

Yan etkileri: lökopeni, geçici saç dökülmesi, sekonder enfeksiyon ve işitme kaybı görülebilir. Yan etkilerin



Resim 4: Kriyoterapi sonrasında tamamen kaybolmuş periferik retinoblastom. Tümörün olduğu yerde retina pigment epitel atrofisi izleniyor.

çoğu geçici olup, kalıcı bir problemle karşılaşılmamaktadır. En korkulan yan etki etoposide bağlı gelişen lösemidir.

4) Plak radyoterapi (Brakiterapi)¹³

Günümüzde en sık kullanılan radyoizotoplar Rutenyum-106, ve İyot-125'tir.

Endikasyonları: Rutenyum-106 kalınlığı 5 mm ye kadar olan tümörlerde iyi sonuç verirken, İyot-125 kalınlığı 10 mm'ye kadar olan tümörlerde kullanılabilir. Minimal vitreus tohumu bulunduran tümörlerde kullanılabilir. Tepe dozu 40 Gy'dir. %90 tümör kontrolü sağlar, %10 nüks görülebilir.

Yan etkileri: En sık görülen yan etkiler radyasyon retinopatisi, papillopatisi ve katarakttır. Eksternal radyoterapi tedavisindeki gibi sekonder kanser gelişimi burada görülmez.

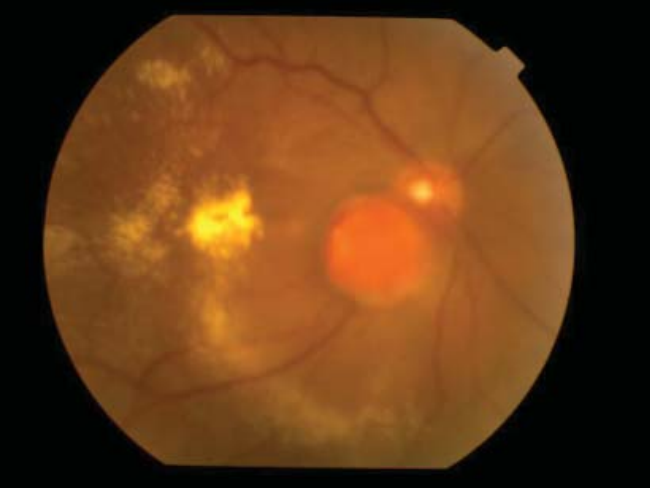
5) Kriyoterapi

Endikasyonları: Taban çapı 4 mm, kalınlığı 2-3 mm altındaki retinoblastomlar için kullanılabilir. Retinoblastomda tümör ölümü için 3 kez dondurma (triple freeze-thaw) yapmak gerekir (Resim 4). Ortalama 2-3 seans kriyoterapi uygulamak gerekir. Genel olarak tümörde %70 oranında gerileme elde edilirken, %30 nüks gelişebilir.

Yan etkileri: Ablatio fugax (geçici eksüdatif retina dekolmanı), retinada epiretinal membran ve traksiyon, vitreus hemorajisi görülebilir.

6) Transpupiller termoterapi¹⁴

810 nm dalga boyunda ışık yayan diod laser ve özel uygulama sistemleri (indirekt oftalmoskop, ameliyat mikroskopu ataşmanları) ile yapılır. Transpupiller termoterapide doku sıcaklığı >42°C, <60°C olmaktadır. Bu sıcaklık düzeyinde tümör içinde DNA hasarı, mitokondri kaybı ve sitolitik etkiler görülmektedir.



Resim 5: a) Retina altı sıvısı ve makülada eksüdasyon ile birlikte görülen jukstapapiller retina kapiller hemanjiomu. Lezyon çok sayıda laser fotokoagülasyona rağmen gerilemedi. **b)** Standard doz PDT den 6 ay sonra tümörü, retina altı sıvısı ve maküla eksüdalarının kaybolduğu izleniyor. (Yaman A, Saatçı AO, Arıkan G, Gunduz K. Involution of endophytic optic disc hemangioma with a single session of photodynamic treatment. Ann Ophthalmol 2007;39:63-66'dan alınmıştır).

Endikasyonları: Taban çapı 3 mm, kalınlığı 3 mm'den küçük retinoblastomda kullanılır. Seçilmiş olgularda sınırlı vitreus tohumlarına da uygulanabilir ancak başarı şansı düşüktür. Kemoredüksiyonla birlikte uygulandığında daha büyük tümörlerde de ek tedavi olarak kullanılabilir.

Retinoblastom tedavisinde %86 başarılıdır, %14 nüks gelişebilir.

Yan etkileri: Katarakt, iris atrofi, retinada epiretinal membran ve traksiyon, arter ve ven dal tıkanıklıkları, makülada epiretinal membran oluşumu görülebilir.

7) Lazer ışık koagülasyonu¹⁵

Günümüzde TTT'nin yaygın kullanıma girmesi nedeniyle artık nadiren kullanılmaktadır. Argon veya diod lazer kullanılarak retinoblastom etrafına 2-3 sıra lazer uygulanır. Tümör üzerine atış yapılmamalıdır çünkü internal limitan membran zedelenmesi sonucu vitreus tohumlanması gelişebilir. Lazer ışık koagülasyonunda doku sıcaklığı $>60^{\circ}\text{C}$ olmaktadır. Bu sıcaklık düzeyinde koagülasyon nekrozu gelişmektedir.

Endikasyonları: Taban çapı 3 mm, kalınlığı 2-3 mm altındaki tümörlerde kullanılabilir. Vitreus ve subretinal tohum varlığında kullanılmamalıdır.

Lazer ışık koagülasyonu tedavisinde amaç tümörün beslenmesini bozmaktır. Atrofik skar dokusu (tip IV) şeklinde bir gerileme paterni elde etmek için 2-3 seans lazer gerekebilir. Lazer ışık koagülasyonu retinoblastom tedavisinde %75 başarılıdır, %25 nüks gelişebilir.

Yan etkileri: Vitreus tohumlanması, arter ve ven dal tıkanıklığı, retina deliği, ve vitreus hemorajisi görülebilir.

8) Subkonjonktival kemoterapi (karboplatin)¹⁶

Genellikle ilere evre olgularda sistemik kemoredüksiyon tedavisi ile birlikte uygulanmaktadır. Subkonjonkti-

val karboplatin 10-20 mg dozunda 2. kür kemoredüksiyon sonrasında 1 ay arayla 3 kez kullanılır. Retina tümörleri üzerinde faydalı olabilir ancak vitreus ve subretinal tohumları kontrol altına almakta etkisizdir. Periorbital ödem ve sellülitte neden olabilir.

9) Selektif Oftalmik Arter Kemoterapisi^{17,18}

Japonya'dan Dr. Kaneko tarafından geliştirilmiş olan bu tedavi zamanla ABD'lerinde de uygulanmaya başlamıştır. Oftalmik arter kateterizasyonu ve mepheylan (alkeran R) verilmesinden oluşmaktadır. Faydalı olduğu olgular yanında, optik atrofi (ilaç toksisitesi veya işlem travması) gibi ciddi komplikasyonların oluşması da mümkündür. Henüz gelişmekte olan bir tedavi şeklidir.

10) Tedavi Sonrası Göz İçi Cerrahiler¹⁹

Retinoblastom tedavisi çok yönlü bir tedavidir. Nüksler 2 yıl gibi uzun sürelerde görülebilir. Bu süre geçmeden katarakt cerrahisi başta olmak üzere her türlü cerrahi işlemden kaçınılması gereklidir. Bu bakımdan, retinoblastom tedavisinin uygun ekipman bulunan merkezlerde deneyimli bir ekip tarafından yürütülmesi gereklidir.

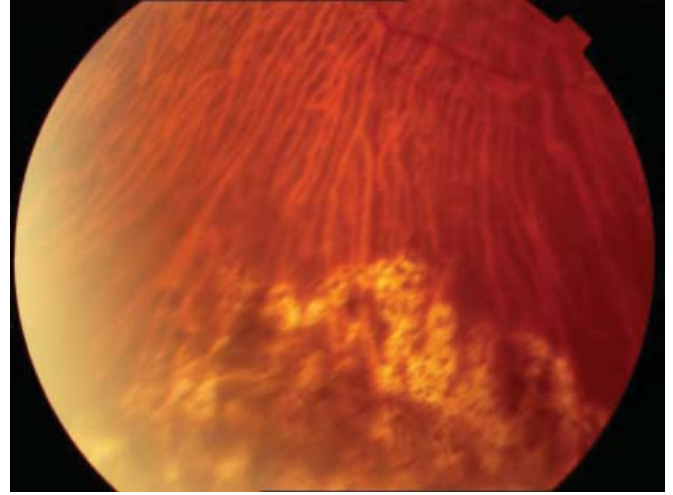
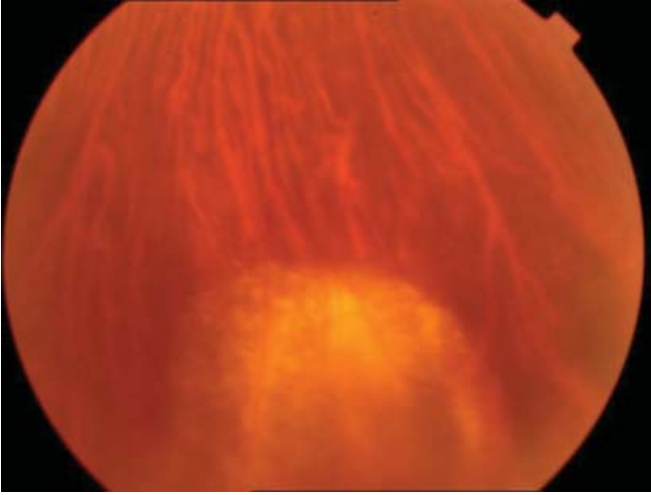
Retinoblastomlu çocukların, özellikle germinal mutasyonu olanların, melanom riskini azaltmak için güneş ışığından kaçınmaları, akciğer ve mesana kanseri riskini azaltmak için sigara ve tütün ürünlerinden aktif ve pasif olarak uzakta durmaları gerekmektedir.

RETİNA DAMARSAL TÜMÖRLERİ

Retina damarsal tümörleri retina kapiller hemanjiomu, retina kavernöz hemanjiomu, retina rasemöz hemanjiomu, ve retinanın vazoproliferatif tümörüdür.

Retina Kapiller Hemanjiomu (RCH)

RCH, izole veya von Hippel Lindau sendromu ile birlikte olabilir. Von Hippel Lindau sendromunda olan



Resim 6: a) 3.0x3.0 mm taban çapında ve 2.0 mm kalınlığında lokalize retina altı sıvısı bulunan retina vazoproliferatif tümörü. **b)** 1 ay arayla yapılan iki seans kriyoterapi sonrasında lezyonun tamamen gerilediği ve total retina pigment epitel atrofisi izleniyor.

tümörler çok sayıda olma ve daha agresif seyretme eğilimindedir. Asemptomatik lezyonlarda izlem en iyi seçenektir. Semptomatik görmeyi azaltan lezyonlarda tedavi tümörün yerine göre belirlenir. Taban çapı 1.5 mm den küçük lezyonlarda laser ışık fotokoagülasyonu uygulanabilir.²⁰ Ekvator önündeki lezyonlarda kriyoterapi tercih edilir. Ekvator arkasında, özellikle papilla ve maküla çevresindeki lezyonlarda görme korunması bakımından fotodinamik tedavi uygulanması önerilmektedir. PDT, standard doz (50 J/cm²) veya artırılmış doz (100 J/cm²) şeklinde kullanılabilir.²¹ Laser fotokoagülasyon ve kriyoterapiye cevap vermeyen lezyonlarda plak radyoterapi uygulanabilir.²² Ameliyat öncesi eksüdatif retina dekolmanı olmayan gözlerde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. RCH'a bağlı traksiyonel retina dekolmanı gelişmesi durumunda vitreoretinal cerrahi yöntemlerine başvurulur. Eksüdatif veya traksiyonel retina dekolmanı oluşturmamış RCH'larında endorezeksiyon ile tümörün eksize edilebileceği bildirilmiştir. Ancak herhangi bir komplikasyon oluşturmamış RCH'larında muhtemelen vitreoretinal cerrahi ve endorezeksiyon endikasyonu yoktur.²³

Retina Kavernöz Hemanjiomu ve Retina Rase-möz Hemanjiomu

Retina kavernöz hemanjiomu izole veya göz, deri ve santral sinir sisteminde benzer bulgular oluşturan bir sendromla birlikte bulunabilir. Retina kavernöz hemanjiomu, spontan tromboze olabilen bir tümördür. Bu tümörün tedavisinde vitreus hemorajisi varsa vitrektomi uygulanır. Aksi takdirde izlem gereklidir. Retina rasemöz hemanjiomu, genellikle Wyburn-Mason sendromu ile birlikte bulunur. Bu tümörün de izlemi gerekir. Bilinen etkin bir tedavisi yoktur.

Retinanın Vazoproliferatif Tümörü (RVT)

RVT primer (%75) veya sekonder (%25) olarak gelişebilir. Primer olguların yarısından fazlasında sistemik hi-

pertansiyon bulunmaktadır. Sekonder etiyolojiler içinde ise pars planit, refinitis pigmentosa, Coats hastalığı, travma, ve geçirilmiş retina dekolman cerrahisi önde gelmektedir.

Bu tümörler genellikle vitreusta hücre sel birikim, ek-südatif retina dekolmanı, retinada eksüstasyon ve görme azalmasına neden olur. Tedavisinde en çok uygulanan yöntem kriyoterapidir.²⁴ Bu tümörlerde üçlü dondur boşalt kriyoterapi uygulanır. Yerleşim olarak ekvator gerisinde bulunan seçilmiş olgularda fotodinamik tedavi yapılabilir.²⁵ Bu tedavilere cevap yoksa plak radyoterapi uygulanmalıdır.²⁶

RETİNA PİGMENT EPİTEL TÖMÜRLERİ

Retina pigment epitelinden gelişen tümörler retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi (CHRPE), basit hamartom, retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomu ve CHRPE'den gelişen adenom/adenokarsinomlardır.

Bu gruptaki tümörler içinde CHRPE ve basit hamartomlarda tedavi gerekmemektedir. Retina ve retina pigment epitelinin kombine hamartomunda vitreoretinal cerrahi ve epiretinal membran soyma gibi tedaviler uygulanabilmektedir. Sınırlı sayıdaki olguda yapılan çalışmalarda görme artışı olduğu bildirilmiştir.²⁷

CHRPE'den gelişen adenom ve adenokarsinomlar nadir görülen olgulardır. Bunlarda plak radyoterapi veya enükleasyon uygulamaları gerekli olmaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Prendergrass TW, Davis S.: Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch Ophthalmol.* 1980;98:1204-1210.
2. Gündüz K, Shields CL.: Retinoblastoma Update. *American Academy of Ophthalmology Focal Points.* 2005;23:3.
3. Shields CL, Shields JA.: Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1999;36:8-18.
4. Toma NMG, Hungerford JL, Plowman PN, et al.: External beam radiotherapy for retinoblastoma: II. Lens sparing technique. *Br J Ophthalmol.* 1995;79:112-117.
5. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF, et al.: Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1348-1356.
6. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, et al.: The outcome of chemoreduction treatment in patients with Reese-Ellsworth group V retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1613-1617.
7. Shields CL, Honavar SG, Shields JA, et al.: Factors predictive of recurrence of retinal tumors, vitreous seeds, and subretinal seeds following chemoreduction for retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:460-464.
8. Gündüz K, Günalp İ, Yalçındağ N, et al.: Causes of chemoreduction failure in retinoblastoma and analysis of associated factors leading to eventual treatment with external beam radiotherapy and enucleation. *Ophthalmology.* 2004;111:1917-1924.
9. Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, et al.: Chemoreduction for unilateral retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1653-1658.
10. Murphree AL, Villablanca JG, Deegan WF et al.: Chemotherapy plus local treatment in the management of intraocular retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1348-1356.
11. Gallie BL, Budning A, De Boer G et al.: Chemotherapy with focal therapy can cure intraocular retinoblastoma without radiotherapy. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:1321-1328.
12. Gündüz K, Esmaeli B.: Ocular oncology: diagnosis and management of malignant intraocular tumors. *Expert Rev Ophthalmol.* 2006;1:195-207.
13. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al.: Plaque radiotherapy for retinoblastoma: long term tumor control and treatment complications in 208 tumors. *Ophthalmology.* 2001;108:2116-2121.
14. Abramson DH, Scheffler AC.: Transpupillary thermotherapy as initial treatment for small intraocular retinoblastoma: technique and predictors of success. *Ophthalmology.* 2004;111:984-991.
15. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al.: Treatment of retinoblastoma with indirect ophthalmoscope laser photocoagulation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1995;32:317-322.
16. Abramson DH, Frank CM, Dunkel IJ.: A Phase I/II study of subconjunctival carboplatin for intraocular retinoblastoma. *Ophthalmology.* 1999;106:1947-1950.
17. Yamane T, Kaneko A, Mohri M.: The technique of ophthalmic arterial infusion therapy for patients with intraocular retinoblastoma. *Int J Clin Oncol.* 2004;9:69-73.
18. Abramson DH, Dunkel IJ, Brodie SE, et al.: A phase I/II study of direct intraarterial (ophthalmic artery) chemotherapy with melphelan for intraocular retinoblastoma initial results. *Ophthalmology.* 2008;115:1398-1404.
19. Honavar SG, Shields CL, Shields JA, et al.: Intraocular surgery after treatment of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1613-1621.
20. Schmidt D, Natt E, Neumann HP.: Long-term results of laser treatment for retinal angiomatosis in von Hippel-Lindau disease. *Eur J Med Res.* 2000;5:47-58.
21. Schmidt-Erfurth UM, Kusserow C, Barbazetto IA, et al.: Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology.* 2002;109:1256-1266.
22. Kreusel KM, Bornfeld N, Lommatzsch A, et al.: Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangiomas. *Ophthalmology.* 1998;105:1386-1392.
23. Kreusel KM, Bechrakis NE, Neumann HP, et al.: Pars plana vitrectomy for juxtapapillary capillary retinal angioma. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:587-589.
24. Shields CL, Shields JA, Barrett J, et al.: Vasoproliferative tumors of the ocular fundus. Classification and clinical manifestations in 103 patients. *Arch Ophthalmol.* 1995;113:615-623.
25. Blasi MA, Scupola A, Tiberti AC, et al.: Photodynamic therapy for vasoproliferative retinal tumors. *Retina.* 2006;26:404-409.
26. Cohen VM, Shields CL, Demirci H, et al.: Iodine I 125 plaque radiotherapy for vasoproliferative tumors of the retina in 30 eyes. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:1245-1251.
27. Zhang X, Dong F, Dai R, Yu W.: Surgical management of epiretinal membrane in combined hamartomas of the retina and retinal pigment epithelium. *Retina.* 2010;30:305-309.