

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UVEA MELANOMLARINDA UYGULANAN TEDAVİ  
SEÇENEKLERİNİN YAŞAM VE GÖRME İŞLEVİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet GÜLMEZ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2013**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UVEA MELANOMLARINDA UYGULANAN TEDAVİ  
SEÇENEKLERİNİN YAŞAM VE GÖRME İŞLEVİ ÜZERİNDEKİ  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Mehmet GÜLMEZ**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Hayyam KIRATLI**

**ANKARA  
2013**

## TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleőmesinde katkılarında dolay, aőađıda adı geçen kiői ve kurumlara teşekkür eder.

Sayın Prof. Dr. Hayyam Kıratlı, tez çalıőmasının gerçekleőmesi için gerekli ortamı sađlamıőtır.

Sayın Duygu Aydın, çalışmanın istatistiksel olarak planlanmasını yönlendirmiőtir.

**Dr. Mehmet GÜLMEZ**

## ÖZET

**Gülmez M., Uvea melanomlarında uygulanan tedavi seçeneklerinin yaşam ve görme işlevi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Tezi, Ankara, 2013.** Uvea melanomu, erişkinlerde en sık görülen primer göz içi tümörüdür, 10 yıllık kümülatif metastaz riski %34'tür. En çok metastaz yaptığı yer karaciğerdir (%95). Uvea melanomların tedavisinde tümörün boyutu ve tümörün lokalizasyonuna göre radyoterapi seçenekleri (plak brakiterapi, stereotaktik radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi, yüklü partikül irradyasyon), transpupiller termoterapi ve enükleasyon uygulanmaktadır. Bu çalışmanın amacı uvea melanomu tanısı alan hastalarda ilk tedavi seçeneği ile metastaz arasındaki ilişkiyi saptamaktır. İlk tedavi seçeneği olarak enükleasyon uygulanan 194, stereotaktik radyoterapi (cyberknife®) uygulanan 155, transpupiller termoterapi uygulanan 73, plak brakiterapi uygulanan 61, stereotaktik radyoterapi uygunan 19, toplam 502 hastanın 502 gözü retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar tanı yaşı, cinsiyeti, tümör lateralitesi, tanı anında görme keskinliği, eşlik eden seröz retina dekomanı ve vitreoretinal hemoraji, ek tedavi gereksinimi, tümörlü gözün korunması, metastaz, tümöre bağlı mortalite, tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar gibi demografik ve klinik özellikler açısından değerlendirilmişlerdir. Değerlendirme sonucunda stereotaktik radyoterapi uygulanan grupta en çok metastaz, transpupiller termoterapi uygulanan grupta ise metastaz en az saptanmıştır ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $p = 0.002$ ). Bununla birlikte gözün korunumu açısından tedavi seçenekleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.005$ ). En çok ek tedavi gereksinimi ise transpupiller termoterapi uygulanan hasta grubunda saptanmış olup bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ( $p=0.001$ ).

**Anahtar Kelimeler:** Stereotaktik Radyoterapi, Enükleasyon, Cyberknife®, Transpupiller Termoterapi

## ABSTRACT

**Gülmez M., Treatment options of uveal melanoma assess the effects on visual function and life. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2013.** Uveal melanoma is the most common primary malignant intraocular tumor in adults, with a 10-year cumulative metastatic rate of 34%. The most common site of metastasis is the liver (95%). Uveal melanomas can be treated by various forms and combinations of radiotherapy (plaque, proton beam or stereotactic radiotherapy), enucleation and transpupillary thermotherapy, which need to be tailored to the tumour size and location. The aim of the study was to determine the relationship between the first – line treatment and metastasis. Patients were followed up for more than an average of 5 years. A retrospective analysis of the medical records of 502 eyes of 502 patients who underwent enucleation (194 patients), plaque (61 patients), cyberknife® (155 patients) or stereotactic radiotherapy (19 patients), and transpupillary thermotherapy (73 patients) for uveal melanoma . Demographic and clinical information included age at time of presentation, gender, laterality, visual acuity at diagnosis, associated serous retinal detachment and vitreous hemorrhage, need for additional treatment, the protection of the eye tumor, metastasis, tumor-related mortality, treatment-related complications. The evaluation found that the group treated with stereotactic radiotherapy most metastasis, metastasis at least was in the group treated with transpupillary thermotherapy (p=0.002). In terms of conservation of the eye, there is not a statistically significant difference in treatment options. Transpupillary thermotherapy need for re-treatment than the others. (p=0.001).

**Key Words:** Stereotactic radiotherapy, enucleation, Cyberknife®, Transpupillary thermotherapy

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No:
TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Uvea Melanomu .....	2
2.1.1 Koroidea Melanomu .....	2
2.1.1.1 Koroidea Melanomunda Ayırıcı Tanı.....	5
2.1.2 Siliyer Cisim Melanomu.....	8
2.1.2.1 Siliyer Cisim Melanomunda Ayırıcı Tanı .....	9
2.1.3 İris Melanomu.....	10
2.1.3.1 İris Melanomunda Ayırıcı Tanı .....	11
2.2 Uvea Melanomlarında Tanı.....	13
2.3 Uvea Melanomlarında Tedavi .....	14
2.3.1 Enükleasyon.....	15
2.3.2 Transpupiller Termoterapi.....	16
2.3.3 Plak Brakiterapi.....	17
2.3.4 Yüklü Parçacık Radyoterapi .....	20
2.3.5 Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi (cyberknife®).....	21
2.3.6 Gama Knife Radyocerrahi .....	22
2.3.7 Radyoterapinin Oküler Komplikasyonları.....	26
2.3.8 İridektomi – İridosiklektomi.....	28
2.3.9 Ekzanterasyon.....	28
2.3.10 Lokal Rezeksiyon .....	28
2.3.11 Kemoterapi – İmmünoterapi.....	28
3. GEREÇ – YÖNTEM .....	29
3.1 Demografik ve Klinik Özellikler.....	29

3.2 İstatistiksel Yöntem.....	29
4. BULGULAR .....	30
4.1 Enükleasyon Uygulanan Hasta Grub .....	30
4.2 Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi (Cyberknife®) Uygulanan Hasta Grubu.....	32
4.3 Transpupiller Termoterapi Uygulanan Hasta Grubu.....	34
4.4 Stereotaktik Radyoterapi Uygulanan Hasta Grubu .....	35
4.5 Plak Brakiterapi Uygulanan Hasta Grubu.....	38
4.6 Tedavi Seçeneklerinin Sonuçlarının Karşılaştırılması .....	40
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	51

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

BT	:	Bilgisayarlı tomografi
COMS	:	Collabarative Ocular Melanom Study
FFA	:	Fundus floresein anjiografi
GK	:	Görme Keskinliği
GKR	:	Gama Knife Radyocerrahi
KMM	:	Koroidal malign melanom
KNVM	:	Koroidal neovasküler membran
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NVG	:	Neovasküler Glokom
RT	:	Radyoterapi
TTT	:	Transpupiller termoterapi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1	Disk nazalinde koroidal melanoma .....	2
Şekil 2.2	Bruch membranını delerek mantar görünümü kazanmış koroidal melanoma .....	2
Şekil 2.3	Vitreoretinal ve eksudatif dekolmanın eşlik ettiği koroidal melanoma .....	3
Şekil 2.4	Rubeozis iridis ve kataraktın eşlik ettiği koroidea melanomu.....	3
Şekil 2.5	Koroidea melanomu histopatolojisi .....	4
Şekil 2.6	Koroid nevüsü .....	6
Şekil 2.7	Koroid metastazı .....	6
Şekil 2.8	Yaygın eksudasyonun eşlik ettiği KNVM .....	7
Şekil 2.9	Koroid hemanjiomu .....	7
Şekil 2.10	Koroid hemanjiomu USG görüntüsü .....	7
Şekil 2.11	Siliyer cisim melanomu .....	8
Şekil 2.12	Siliyer cisim melanomunun iris ve sklera invazyonu .....	9
Şekil 2.13	Lensi yukarı iten siliyer cisim melanomu .....	9
Şekil 2.14	Siliyer cisim kisti .....	10
Şekil 2.15	İris melanoma .....	10
Şekil 2.16	İris melanomu açılı tutulumu .....	11
Şekil 2.17	İris nevüsü.....	11
Şekil 2.18	İris kisti .....	12
Şekil 2.19	İris Metastazı .....	12
Şekil 2.20	İris leiomyomu .....	12
Şekil 2.21	Koroid melanomu USG görüntüsü .....	13
Şekil 2.22	Koroid melanomu FFA görüntüsü.....	14
Şekil 2.23	A) Cyberknife® öncesi KMM B) Cyberknife® sonrası cevap alınamaması	

sonucu enükleasyon uygulanan KMM .....	15
Şekil 2.24 TTT uygulana hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görünümü.....	17
Şekil 2.25 Plak tedavisi uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görüntüsü .....	18
Şekil 2.26 Plak tedavisi uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görüntüsü .....	19
Şekil 2.27 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görüntüsü .....	22
Şekil 2.28 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görüntüsü .....	22
Şekil 2.29 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi görüntüsü ve tedavi sonrası 1. yıl sonunda radyasyon retinopatisi oluşumu .....	27
Şekil 2.30 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi görüntüsü ve tedavi sonrası 1. yıl sonunda vitreoretinal hemoraji oluşumu .....	27
Şekil 2.31 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl sonunda katarakt ve neovasküler glokom gelişimi .....	27
Şekil 2.32 İridektomi uygulanan hastanın tedavi öncesi ve sonrası görüntüsü .....	28

## TABLOLAR DİZİNİ

**Sayfa No:**

Tablo 2.1 COMS oküler melanom çap ve kalınlıklarına göre sınıflandırma.....	4
Tablo 4.1 Enükleasyon uygulanan hasta grubunda tanı anındaki görme keskinliği ile metastaz arasındaki ilişki.....	31
Tablo 4.2 Enükleasyon uygulanan hasta grubunda elanom lokalizasyonu ile metastaz ilişkisi .....	31
Tablo 4.3 Enükleasyon uygulanan hasta grubunda tümör boyutu ile metastaz arasındaki ilişki.....	32
Tablo 4.4 Enükleasyon uygulanan hasta grubunda hücre tipi metastaz ilişkisi.....	32
Tablo 4.5 Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (Cyberknife®) uygulanan hasta grubunda melanom lokalizasyonu metastaz ilişkisi.....	33
Tablo 4.6 Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (Cyberknife®) uygulanan hasta grubunda tümör boyutu ile metastaz arasındaki ilişki.....	34
Tablo 4.7 Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (Cyberknife®) uygulanan hasta grubunda ek tedavi olarak enükleasyon uygulanan hasta grubu ile enükleasyon uygulanmayan hasta grubunda metastaz açısından ilişkisi.....	34
Tablo 4.8 Transpupiller termoterapi uygulanan hasta grubunda tümör boyutu ile enükleasyon ilişkisi.....	35
Tablo 4.9 Stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda tümör boyutu ile metastaz arasındaki ilişki .....	37
Tablo 4.10 Stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda tümör nüksü metastaz ilişkisi .....	37
Tablo 4.11 Stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda tedavi olarak enükleasyon uygulanan hasta grubu ile uygulanmayan hasta grubunun metastaz açısından ilişkisi.....	38
Tablo 4.12 Plak brakiterapi uygulanan hasta grubunda tanı anındaki görme keskinliği metastaz ilişkisi .....	39
Tablo 4.13 Plak brakiterapi uygulanan hasta grubunda melanom lokalizasyonu ile metastaz ilişkisi .....	39
Tablo 4.14 Plak brakiterapi uygulanan hasta grubunda tümör boyutu	

metastaz ilişkisi .....	40
Tablo 4.15 Plak brakiterapi uygulanan hasta grubunda tümör nüks metastaz ilişkisi .....	40
Tablo 4.16 Tedavi seçeneği ve tedavi sonucu enükleasyon uygulanan göz arasındaki ilişki .....	41
Tablo 4.17 Tedavi seçeneklerinin tekrar tedavi gereksinimi ile olan ilişkisi .....	41
Tablo 4.18 Tedavi seçeneği ile radyasyon retinopatisi gelişimi arasındaki ilişki.....	42
Tablo 4.19 Tedavi seçeneği ile neovasküler glokom gelişimi arasındaki ilişki.....	42
Tablo 4.20 Tedavi seçeneği metastaz ilişkisi .....	43

## 1. GİRİŞ

Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi kanser türüdür (1). Uvea melanomu, koroid melanomu, siliyer cisim melanomu ve iris melanomu olarak üç gruba ayrılır (1). Tanıda en önemli basamağı indirekt oftalmoskop ile yapılan oftalmolojik muayene ve oküler ultrasonografi oluşturmakla birlikte ekstraskleral yayılım ve metastaz için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmektedir (2,4,9). En sık metastaz yeri ise karaciğer ve akciğerdir (1,5).

Uveal melanomların tedavisinde güncel olarak enükleasyon, transpupiller termoterapi (TTT), plak brakiterapi, stereotaktik radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi, yüklü parçacık irradasyon tedavisi ve ekzaterasyon uygulanmaktadır (2,5).

Transpupiller termoterapi, disk ve fovea yakınlığı olan tümörler ve küçük boyutlu tümörlerde tercih edilmektedir (3,5). Enükleasyon, büyük tümörler, görmenin geri kazanılamayacağı tümörler, ağırlı neovasküler glokomun eşlik ettiği tümörler ve diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu durumlarda tercih edilmektedir(2,5). Plak brakiterapi, stereotaktik radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi, yükü partikül irradasyon tedavisi, görmenin ve gözün korunmasının amaçlandığı küçük ve orta boyutlu tümörlerde tercih edilmektedir. Bu tedavilerin en önemli komplikasyonları ise radyasyon retinopatisi ve neovasküler glokomdur. Ekzaterasyon ekstraskleral yayılım varlığında, sistemik kemoterapi ise metastaz varlığında tercih edilmektedir (5).

Bu çalışmaya, uvea melanomu tanısı alan ve ien az bir veya daha fazla tedavi uygulanmış toplam 502 hasta dahil edilmiştir. Her tedavi seçeneğinde ortalama takip süresi 5 yılın üzerindedir. Bu tezde, tedavi seçeneği ile metastaz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İlk tedavi seçeneği olarak enükleasyon uygulanan 194, fraksiyone stereotaktik radyoterapi (cyberknife®) uygulanan 155, transpupiller termoterapi uygulanan 73, plak brakiterapi uygulanan 61, stereotaktik radyoterapi uygunan 19 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar tanı yaşı, cinsiyet, lateralite, tanı anında görme keskinliği, eşlik eden seröz retina dekomanı ve vitreoretinal hemoraji, ek tedavi gereksinimi, gözün korunması, metastaz, tümöre bağlı mortalite, tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar gibi demografik ve klinik özellikler açısından değerlendirilmiştir .

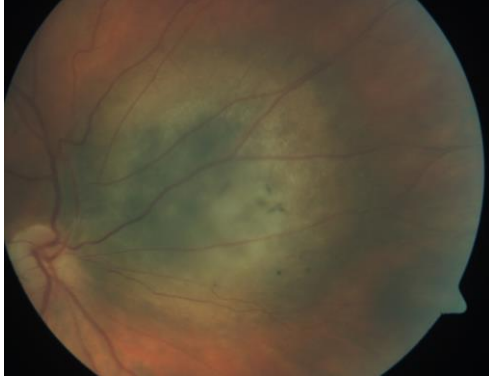
## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Uvea Melanomu

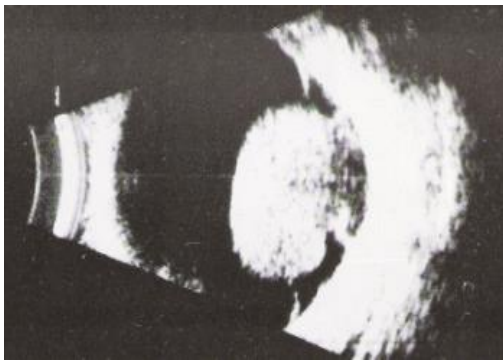
Yetişkinde birincil göz içi tümörlerinin en sık görüleni uveal melanomlar olup sıklıkla koroid yerleşimli görülürken, iris melanomları ve siliyer cisim melanomları daha az görülmektedir (1,2) . En sık görüldüğü yaş 55-60 yaş arası olup beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Koroidea melanomu genellikle sporadik olarak görülmektedir (3). Ortalama görülme insidansı, Amerika Birleşik Devletlerinde yılda milyonda 4.9 vaka iken Avrupa'da ise milyonda 2.8 vakadır. (4)

#### 2.1.1 Koroidea Melanomu

Tüm uveal melanomların %80' ni oluşturmaktadır. Melanom, zeminden kabarık, subretinal, oval bir kitledir (Şekil 1.1). Tumor kahverengi-siyah renkli melanotik olduğu gibi amelanotik bir görünümde de olabilir. Tumor Bruch membranını delerek mantar şeklinde bir görünüm kazanabilir (Şekil 1.2) (1).

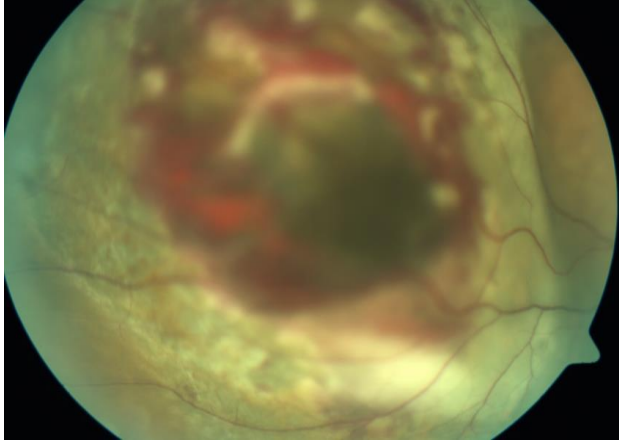


Şekil 2.1 Disk nazalinde koroidea melanomu

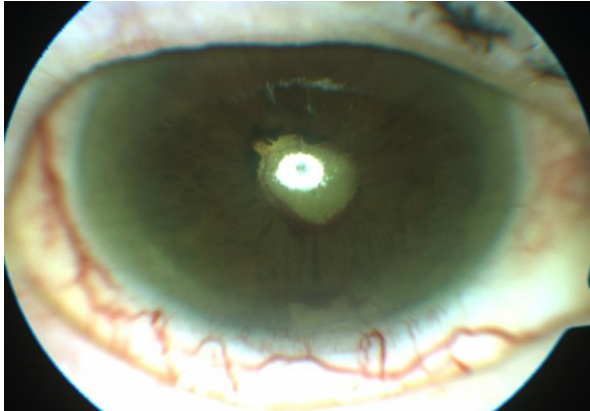


Şekil 2.2 Bruch membranını delerek mantar görünümü kazanmış koroidea melanoma

Sekonder eksudatif retina dekolmanı sık eşlik etmektedir (Şekil 3). Retina pigment epitelinin portakal renkli pigmenti tumor sınırlarında görülebilmektedir. Optik sinir tutulumu nadir görülür. Retinal hemoraji, sekonder glokom, katarakt ve üveit eşlik edebilmektedir (Şekil 1.4) (1,6).



Şekil 2.3 Vitreoretinal ve eksudatif dekolmanın eşlik ettiği koroidea melanomu



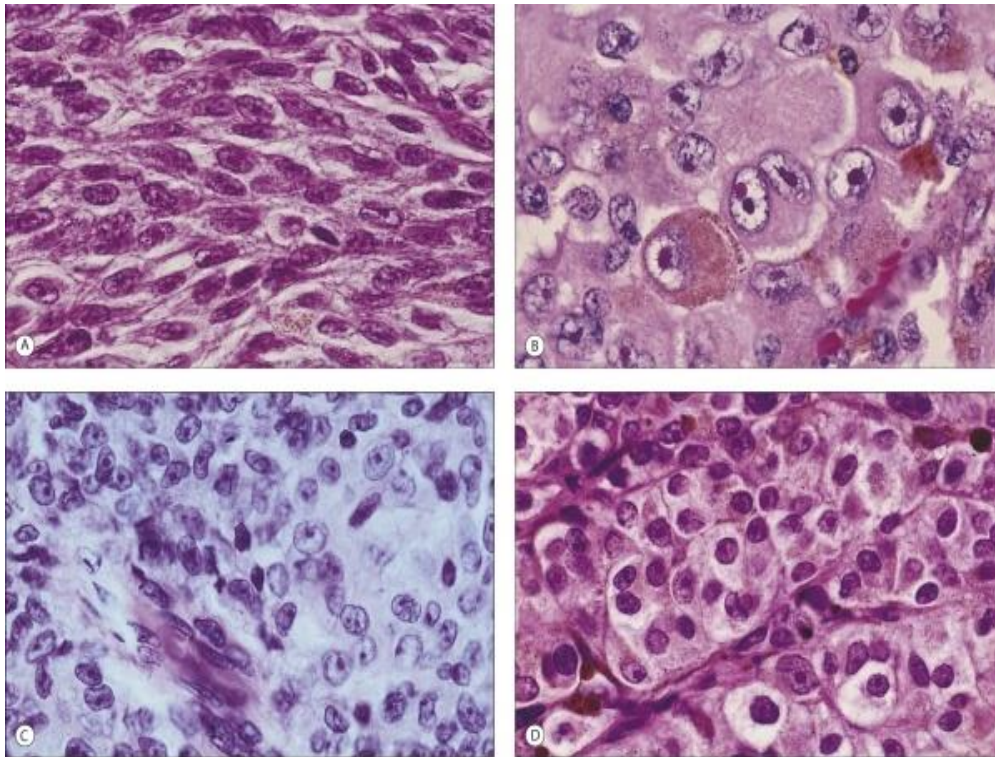
Şekil 2.4 Rubeozis iridis ve kataraktın eşlik ettiği koroidea melanomu

Koroidea melanomu ile yapılmış en büyük çalışma olan Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), çok merkezli randomize bir çalışmadır (3). COMS, oküler melanomları tümör çapı ve kalınlıklarını esas alarak büyüklüklerine göre küçük, orta ve büyük tümör olarak sınıflandırmıştır (Tablo 1.1) (1, 5, 6).

Tablo 2.1: COMS oküler melanom çap ve kalınlıklarına göre sınıflandırma.

BOYUT	KALINLIK	ÇAP
KÜÇÜK	$\leq 2.5$ mm	$\leq 6$ mm
ORTA	$\leq 10$ mm	6- 16 mm
BÜYÜK	$\geq 10$ mm	$\geq 16$ mm

Histopatolojisine göre korooidal melanomu (KMM) 4 bölüme ayırabiliriz.



Şekil 2.5 Koroidea melanomu histopatolojisi A) Mekik hücreli (%45) B) Mixt hücreli (%45) C) Epiteloid hücreli (%5) D) Nekrotik hücreli (%5)

Anterior yerleşimli koroidea melanomu, arka kutup melanomlarına göre genellikle daha geç tanı aldıkları için daha kötü prognoz taşımaktadır. (1). Büyük



tümörlerin prognozu küçük tümörlere göre daha kötüdür. İleri yaş, ekstraoküler yayılım, epiteloid hücre varlığı, rekürrens, kromozom 6 kazancı, kromozom 8 kazancı, monozomi 3, metastaz varlığı kötü prognoz göstergesidir (1, 2, 6, 8)

Hematojen yolla, en sık karaciğer olmak üzere, akciğer, kemik, optik sinir ve meninksine metastaz yapmaktadır (1, 2, 6).

### 2.1.1.1 Koroidal Melanomda Ayırıcı Tanı

**1.Koroid Nevüsü:** Küçük koroidal melanomun erken tanımlanmasında şüpheli koroidal nevüslerin takip edilmesi önemlidir. Yani küçük oküler melanomu koroidal nevüsten ayırt ederek tespit etmeyi sağlayan ipuçları:

**Kalınlık:** Lezyon kalınlığının 2 mm'den fazla olması,  
**Subretinal sıvı:** Lezyonla birlikte subretinal sıvı (dekolman) olması, **Semptom:** Hastanın gözünün içinde bir yandan diğer yana giden ışık topları şeklinde semptomları olması,

**Renk:** Lezyon üzerinde portakal rengi pigment (lipofuksin) kümelerinin bulunması,  
**Marjin:** Lezyonun sınırlarının optik disk kenarına ulaşıyor olması KMM lehinedir. Shields ve ark., koroidal nevüse herhangi bir risk faktörü eşlik etmediğinde 5 yılda büyüme riski %3, bir risk faktörü bulunduğunda %38, iki ve daha fazla risk faktörünün bulunması durumunda ise %50 olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle 2 ve daha fazla risk faktörünün eşlik etmesi durumunda bu lezyonun artık KMM kabul edilerek tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir (17).

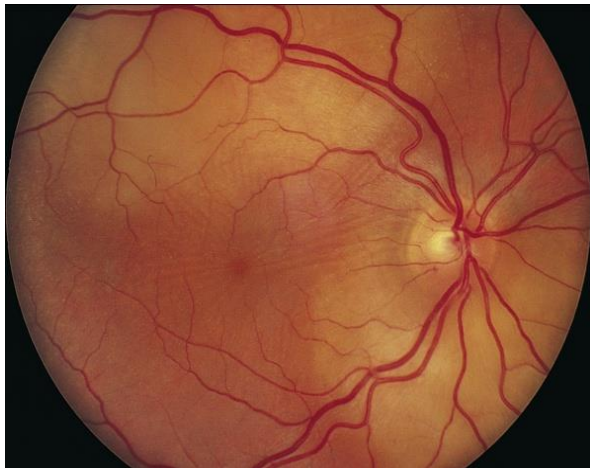
Bu risk faktörlerinden en önemli 3'ü kalınlık, semptom ve disk kenarına yakınlık olup, üç faktör birlikteliğinde risk %69 olarak bildirilmektedir (19). Shields ve ark., bu risk faktörlerine 2 tane daha faktör eklemişlerdir.

Bunlar; ultrasonografik boşluk lezyon etrafında halo bulunmaması ve drusen olmamasıdır ( Şekil 2.6) (19).



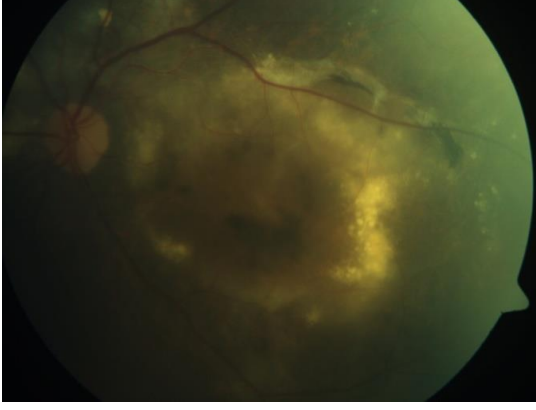
Şekil 2.6 Koroid nevüsü

**2.Koroidal Metastaz:** En sık arka kutupta, beyaz renkli plaksı yada oval biçimli lezyonlardır (Şekil 2.7) (1,5,88).



Şekil 2.7 Meme kanseri koroid metastazı

**3.Koroidal Neovasküler Membran (KNVM):** İleri yaşta görülen eksudasyon, hemoraji ve maküla ödeminin eşlik ettiği lezyonlardır (Şekil 2.8) (1, 5, 89).

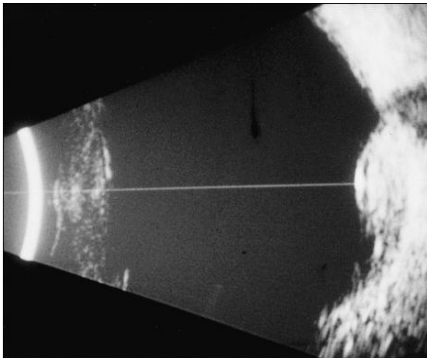


Şekil 2.8 Yaygın eksudasyonun eşlik ettiği KNVM

**4.Koroid Hemanjyonu:** Düzgün biçimli, zeminden kabarık kırmızı veya portakal renkli koroidal kitlelerdir (Şekil 2.9). Ultrasonografik (USG) görüntüsünde koroidal ekskavasyon ve orbital gölgelenme görülmez (Şekil 2.10) (5, 90).



Şekil 2.9 Koroid hemanjyonu



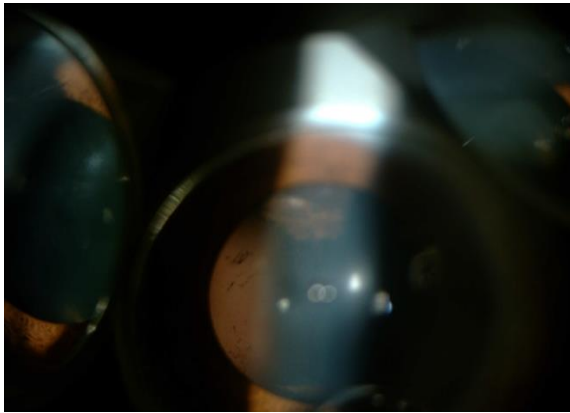
Şekil 2.10 Koroid hemanjyonu USG görüntüsü

Uvea melanomlarında metastaz, uveal traktus lenfatik drenajdan yoksun bir vasküler yapıya sahip olduğu için tümör yayılımı başlıca lokal ya da damar yoluyla

olmaktadır (1, 23). Eđer preaurikuler veya submandibuler lenf nodu tutulumu varsa tümörün subkonjuktival yayılımı söz konusudur (25). Sistemik metastaz genellikle hematojen yolla ve özellikle karaciğere olmakta, bazen akciğer ve kemik de tutulabilmektedir (25, 26). KMM nadiren optik siniri ya da onun meninkslerini tutar (20). KMM metastazları kontralateral koroideaya nadiren olur (27, 28). Tüm hastalardan karaciğer fonksiyon testleri, abdominal ve pelvik USG, akciğer grafisi gerekirse akciğer BT istenmelidir. Hastanın takip edildiği klinikte PET görüntülemenin bulunması durumunda sistemik tarama için PET görüntüleme tercih edilebilir (29, 30).

### 2.1.2 SİLİYER CİSİM MELANOMU

Uveal melanomların %15'ini oluşturur. Siliyer cisimden köken alan kahverengi renkli kitlelerdir (Şekil 2.11) Hastalar asemptomatik olabildiği gibi görme azalması, görme alanı defekti, ağrı gibi şikayetlerle başvururlar (3, 39, 92).

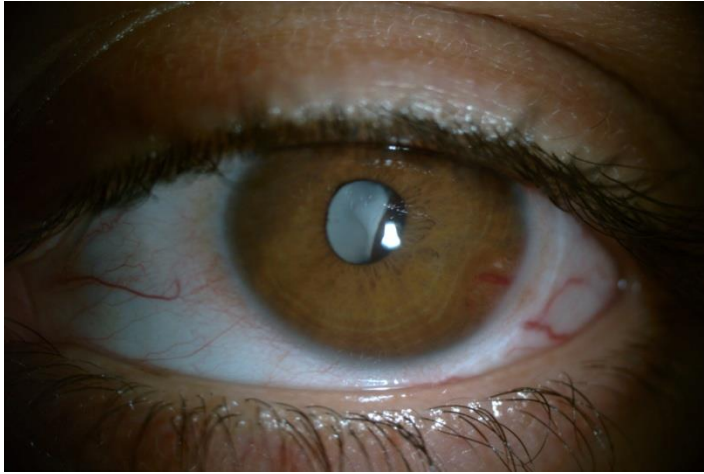


Şekil 2.11 Siliyer cisim melanomu

Tümörün bulunduğu lokalizasyondaki episkleral damarların dilate olması sonucu nöbetçi adı verilen damarlar ortaya çıkabilmektedir. İleri dönemde sklera ve iris invazyonu görülür (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 Siliyer cisim melanomunun iris ve sklera invazyonu  
(Şekil 2.13).

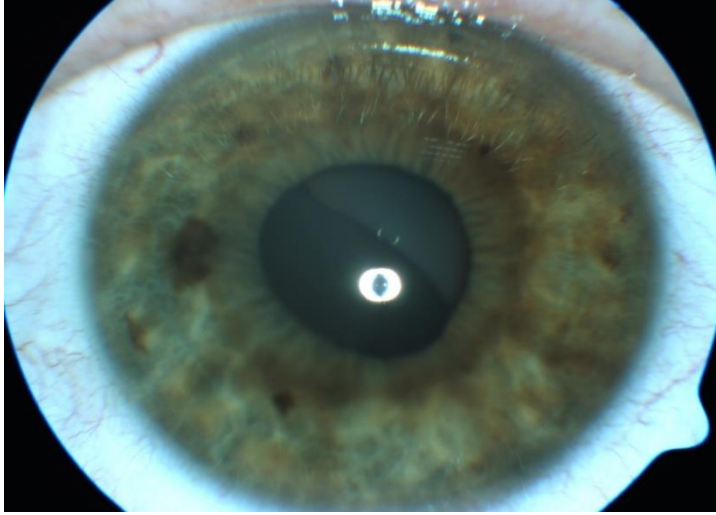


Şekil 2.13 Lensi yukarı iten siliyer cisim melanomu

Tumor arkaya yayılarak retina dekolmanına sebep olabilmektedir. Tumor nekrozu sonucu anterior üveit eşlik edebilmektedir. Erken teşhisin zor olması sebebiyle prognozu kötüdür (2, 92, 93, 94).

#### 2.1.2.1 Siliyer Cisim Melanomunda Ayırıcı Tanı

**1.İridosiliyer Kist:** Pigmentli görünümü açısından siliyer cisim melanomuna çok benzese de, transluminasyon vermesi ve USG ile yapılan görüntülemelerde kolaylıkla ayrımı yapılmaktadır (Şekil 2.14) (2, 92, 93, 94)



Şekil 2.14 Siliyer cisim kisti

## 2.Siliyer Cisim Metastazları

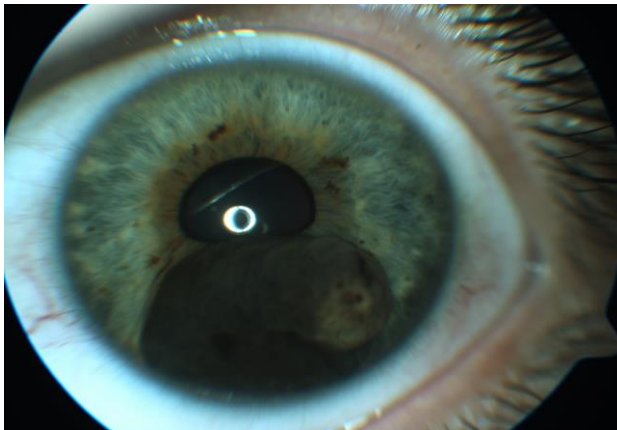
## 3.Kistik Adenom

## 4.Leiomyom

### 2.1.3 İris Melanomu

Uveal melanomların %5'ini oluşturmaktadır. En sık irisin alt bölümünde görülürler.

Çapı 3 mm'den, kalınlığı 1 mm'den büyük pigmentli veya pigmentsiz lezyonlardır (Şekil 2.15) (2, 95, 96).



Şekil 2.15 İris melanomu

Pupil distorsiyonu, ektropion uvea, localize lens opasiteleri eşlik edebilmektedir. Açı

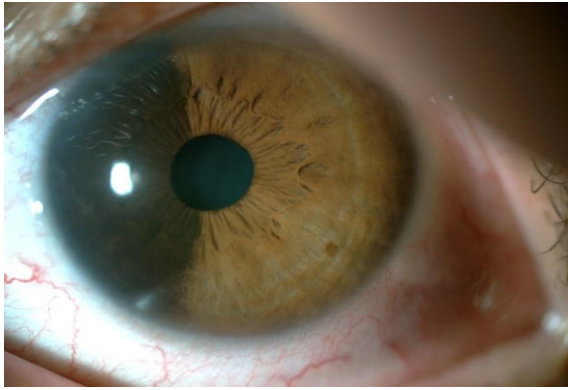
tutulumunda sekonder glokom görülebilir (Şekil 2.16) ( 5, 91, 95, 96).



Şekil 2.16 İris melanomu açı tutulumu

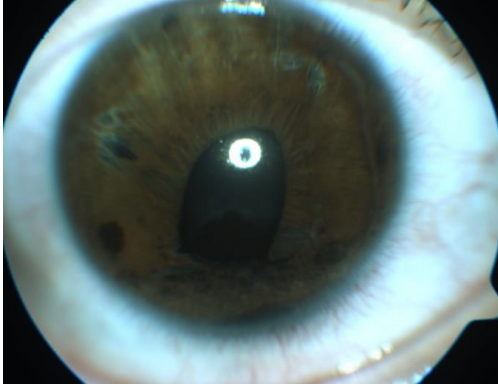
### 2.1.3.1 İris Melanomunda Ayırıcı Tanı:

1. **İris Nevüsü:** Pigmentli yüksekliği 1 mm' yi geçmeyen lezyonlardır (Şekil 2.17) (5, 95, 96)



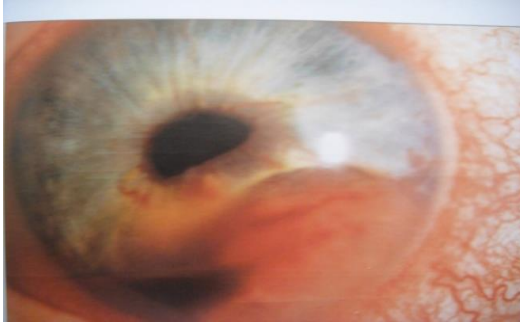
Şekil 2.17 İris nevüsü

2. **İris Kisti:** Kahverengi yada şeffaf görünümlü transluminasyon veren lezyonlardır (Şekil 2.18) (5, 95, 96).



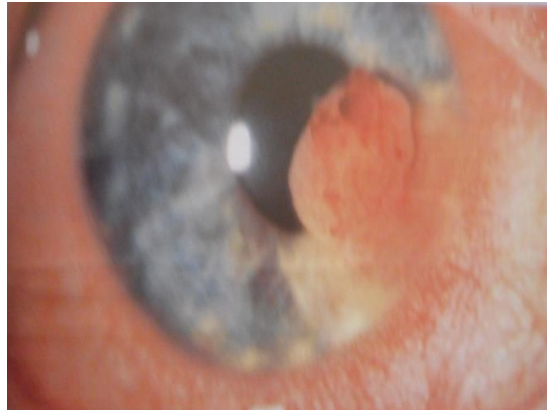
Şekil 2.18 İris kisti

**3. İris Metastazı:** Pembe rankli kırılğan yapıda hifema yada üveit ile birliktelik gösteren lezyonlardır (Şekil 2.19) (5, 95, 96).



Şekil 2.19 İris Metastazı

**4. İris Leiomyomu:** Özellikle amelanotik iris melanomuyla karışır. Genelde tanı histopatolojik olarak konur (Şekil 2.20) (5, 95, 96).



Şekil 2.20 İris leiomyomu

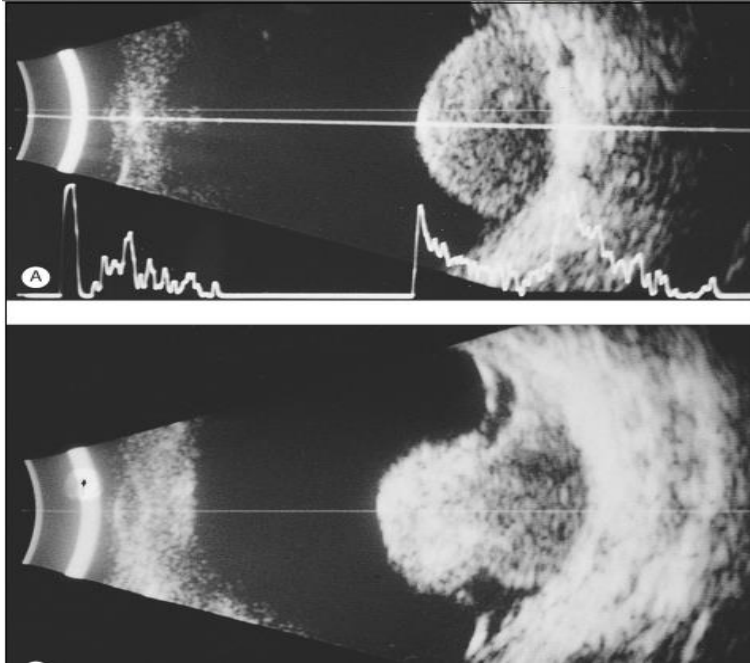
**5. Siliyer Cisim Melanomu** (Bkz. Blm 2.1.2)



## 2.2 Üvea Melanomlarında Tanı

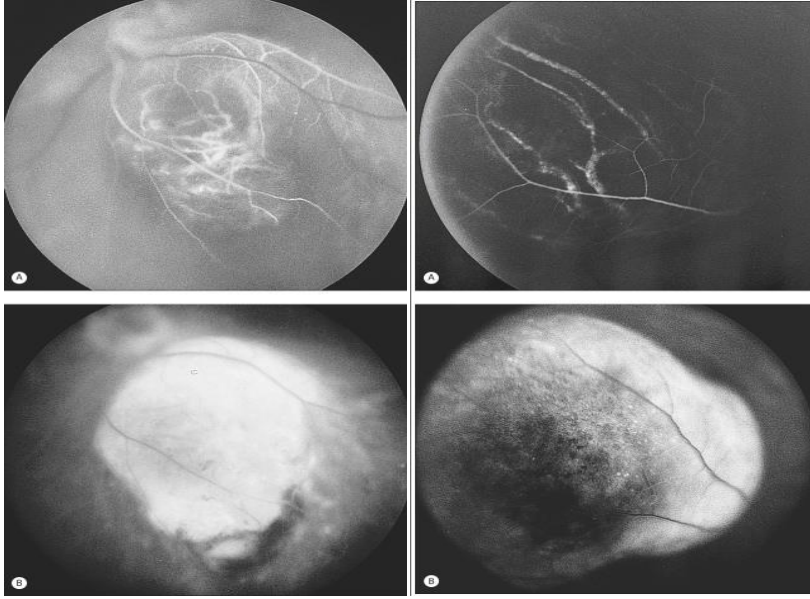
Uveal tanımlanmasında, binoküler indirekt oftalmoskopi ile yapılan muayene, ortamları berrak olan gözlerde çoğunlukla doğru teşhis koymakta yeterli olmaktadır (9,10).

Teşhisin netleştirilmesi ve tümör boyutlarının belirlenmesinde kullanılan ve tercih edilen metod, orbital USG'dir (4,10). Yapılan B mod USG, tümörün büyüklüğü (yüksekliği ve bazal çapı), genel görünümü, introküler tümörün pozisyonu hakkında bilgi verir (11) B mod USG, mantar gibi koroidal kitlelerde yüksek yansımali anterior sınır, akustik boşluk, koroidal ekskavasyon ve sıklıkla orbital gölgelenmeyi gösterir (Şekil 2.21). A mod USG ile koroidal tümör, solid tümör paterninde yüksek amplitüdüli ilk ekolar ve orta-düşük amplitüdüli iç yansıtıcılık gösterir (10, 12).



Şekil 2.21 Koroid melanomu USG görüntüsü

Bir patognomonik patern bulunmadığından teşhiste sınırlı bir değere sahip olan fundus florescein anjiyografi (FFA), tümörü besleyen vasküler yapı hakkında bilgi verebilir (Şekil 2.22) (10, 13).



Şekil 2.22 Koroid melanomu FFA görüntüsü

İndosiyenin yeşil angiografisi; retina pigment epitel değişikliklerinin daha az işe karışımı, tümör ve koroidde yer alan damarların daha iyi görüntülenmeleri ve tümör kenarlarının daha iyi biçimde tanımlanması sayesinde floresein angiografisinden üstündür (10, 13, 23).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), ekstraskleral yayılımı ve diğer organ tutulumunu değerlendirmede tercih edilmekte ama ne tümör büyüklüğünün hesaplanmasında ne de ayırıcı tanıda USG karşısında bir üstünlüğe sahip değildir (10, 22, 23).

Daha az invaziv metodlarla teşhis konulamadığında şüpheli posterior üveal melanomlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edilebilir (10).

### 2.3 Uvea Melanomlarında Tedavi

KMM tedavisinde son yıllara kadar enükleasyon tek tedavi seçeneği iken günümüzde gözün ve mevcut olan görmenin korunması için alternatif radyoterapi seçenekleri de tercih edilmektedir. Seçilmiş vakalarda plak ya da yüklü partikül radyoterapi, stereotaktik radyoterapi veya gamma bıçağı radyocerrahisi uygulanabilmektedir. Küçük tümörlerde ise transpupiller termoterapi tercih edilmektedir (2, 5, 35, 36).

COMS, üç basamaklı bir çalışma olup birinci basamakta orta büyüklükteki KMM'lerde brakiterapi ve enükleasyonun etkinliğini karşılaştırmakta, ikinci basamakta büyük tümörlerde eksternal ışın radyoterapi ile enükleasyon etkinliğini karşılaştırmakta ve en son olarak küçük tümörlerde takibi değerlendirmektedir (3, 6, 9). Küçük koroidal tümörlü hastalarda küçük lezyonların doğal gidişatını incelemek için yapılan COMS sonucunda: 2 yıllık ve 5 yıllık tahmini tümör büyüme oranı %21 ve %31 olarak bildirilmiştir. KMM'ye bağlı 5 yıllık mortalite oranının, küçük melanomlarda %1 olduğu görülmüştür (5, 36).

### 2.3.1 Enükleasyon

Son yıllara kadar üveal melanomlu hastalarda tümörden kurtulmak için genellikle tercih edilen bir tedavi yöntemi olan tümör içeren gözün enükleasyonu idi (2, 31, 33, 35, 36)

Endikasyonları: Geri dönüşümsüz görme kaybı, ağrılı göz, neovaskularizasyon gelişimi, tümör hacmi intraoküler hacmin %40'ından fazla olması, diğer tedavilerin başarısızlığı durumlarda enükleasyon tercih edilir (Şekil 2.23) (2, 5, 34, 36)



Şekil 2.23 A) Cyberknife® öncesi KMM B) Cyberknife® sonrası cevap alınması sonucu enükleasyon uygulanan KMM

Büyük tümörlü 1003 hastada yapılan COMS sonucunda cerrahi-radyoterapi kombine tedavi ile enükleasyon arasında sağkalımda önemli bir fark olmadığı

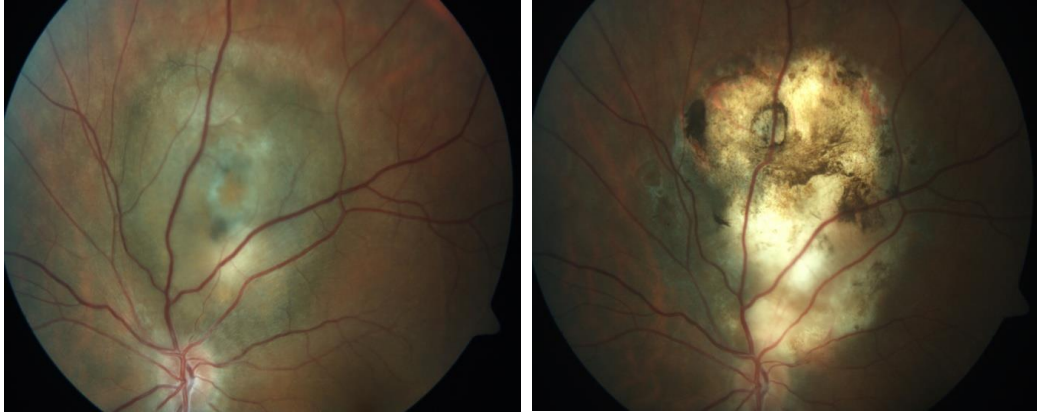
görülmüştür (3, 37, 38).

Isager ve ark., koroid ya da silier cisim melanomu nedeniyle enükleasyon uygulanan hastaların geriye dönük analizinde melanoma bağlı ölümler 10 yılda %13, 15 yılda %6 olarak belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada enükleasyon sonrası melanoma bağlı ölüm riski, geniş tümör bazal çapı, tümörün anterior yerleşimli olması ve histolojik non-spindle tip hücre içermesi ile arttığı bildirilmiştir (39).

### **2.3.2 Transpupiller Termoterapi**

Diğer bir alternatif tedavi seçeneği olan transpupiller termoterapide (TTT) ise 780-880 nm arasında infrared diod laser kullanılarak tümör sıcaklığının 45-65°C olması sağlanır. Böylece tümör yapısında hücre membran hasarı, protein denatürasyonu, kromozom hasarı ve mitokondri hasarı ile tümör hücre nekrozu gerçekleşir (41). TTT uygulama sonrası koryokapiller damarlarda tamamen kapanma görülürken orta ve büyük koroidal damarlarda %25-75 kapanma görülmektedir (42, 43). Retinokoroidal anastomoz damarı gelişimi olduğunda tümör rekürrensini görüldüğü bildirilmektedir (42, 44) Klinik olarak TTT'den birkaç gün sonra tümör nekrozu gelişmektedir. Tümörün nekrotik bölümü USG'de artmış yansıma ile uyumludur. 3-4 ay sonra tümör yüksekliğinde azalma ya da tümör etrafında koryoretinal skar gelişimi görülmekte ve bu durum radyoterapiden daha kısa sürede gerçekleşmektedir (3, 5, 40, 41).

Çoğu merkezde termoterapi, posterior kutup yerleşimli, optik sinir ya da foveaya yakın büyüyen küçük melanomlarda ya da görme azalmasına neden olan subretinal sıvı varlığında arka kutupta büyüyen küçük tümörlerin tedavisinde tercih edilmektedir (Şekil 2.24) (3, 40, 41)



Şekil 2.24 TTT uygulanana hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görünümü

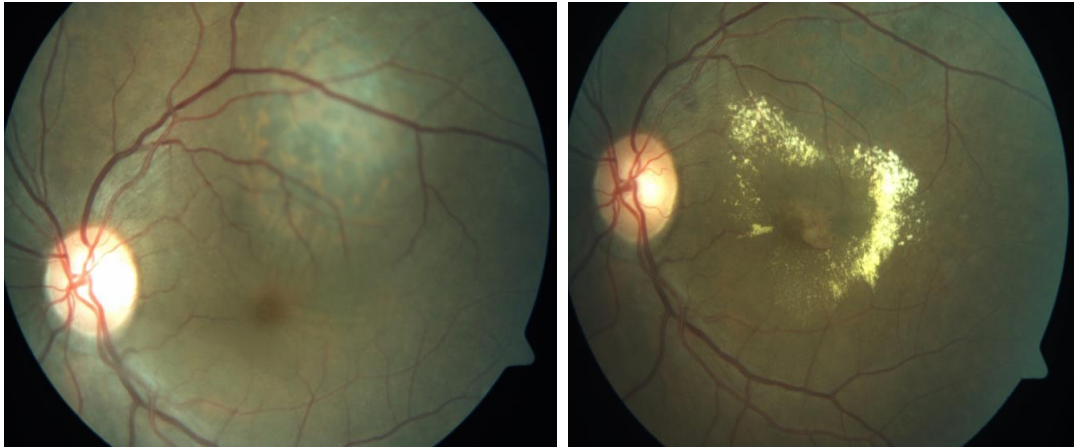
Amelanotik melanomlarda ise tümör hücreleri tedaviye dirençlidir ve pigmentli tümörlerin tedavisinden %15 daha fazla güç gerektirmektedir. (40). Bu tümörlerde TTT etkinliğini artırmak için tedaviden 30 dakika önce indosiyanın yeşil boya enjeksiyonu uygulanabilmektedir. Boyanma ile tümörde kıızılötesi ışığın absorpsiyonu artmakta ve bu TTT etkinliğini arttırmaktadır (40, 45). TTT başarısızlığında ana sebep olarak tümörün intraskleral yayılımı belirtilmektedir (50). Tedavi komplikasyonu olarak retinal arter veya ven dal tıkanıklıkları, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, vitreoretinal traksiyon, subretinal pigment dağılımı, iris atrofisi, fokal lens opasiteleri ve optik disk atrofisi görülebilir (46). Shields ve ark., çalışmasında %44 oranında retinal traksiyon, %40 retina ven dal tıkanıklığı (BRVO), %10 retina arter tıkanıklığı (BRAO), %9 maküler ödem görüldüğü bildirilirken (46), Mashayakhi ve ark., 1574 hasta grubunda (51), ve Aaberg grubunda %1 yırtıklı retina dekolman oluşumu bildirilmektedir (47).

### 2.3.3 Plak Radyoterapi (Brakiterapi)

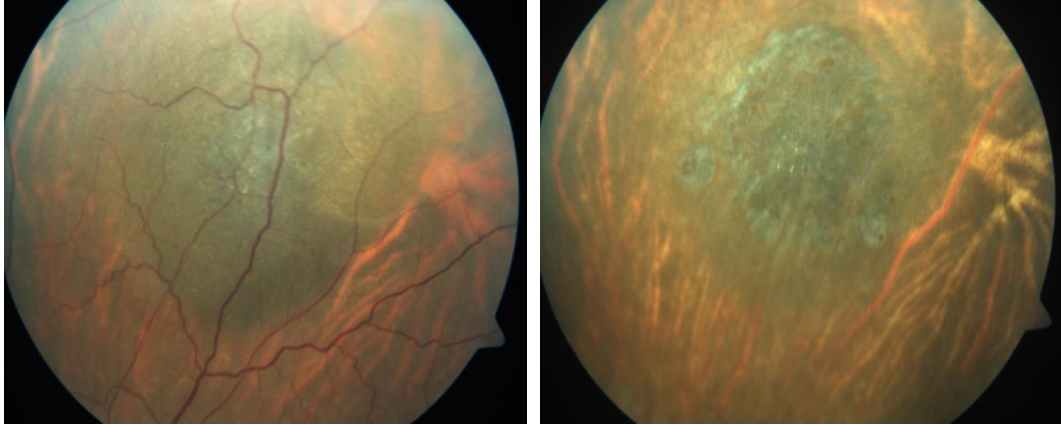
Gözü ve görmeyi korumak için enükleasyona alternatif olarak, tümöre yüksek doz radyasyon uygulamayı sağlayan episkleral radyonüklide plak radyoterapi, ilk olarak 1930'lerde Moore tarafından radon kullanımı ile başlamış olmasına rağmen günümüzde ABD, Kanada ve İngiltere'de en sık kullanılan izotop İodin125 iken Almanya'da ruthenium 106'dır. İodin125, doku penetrasyonunun iyi olması, kaynağı uygun şekilde örtmesi, komşu oküler yapılar ve sağlık personeli için en az riske sahip olması nedeniyle sık kullanılan bir izotoptur. Brakiterapi için önce tümörün sınırları

transillüminasyon yardımıyla işaretlenir. Kılavuz sütürler skleraya konur. Radyoaktif plak tümör üzerine yerleştirilir. Plak tümörün regresyonunu, tümörde yeterli radyasyon dozunu (genellikle tümör apeksinde 80-100 Gy) sağlayana kadar yerinde kalır ve sonrasında çıkarılır. Ortalama tedavi süresi yaklaşık 5-6 gündür. Radyoaktif plak yerleştirilmesi ve çıkartılması lokal anestezi ile yapılmaktadır. Hasta plak RT süresince hastanede kalıp, plağın çıkartıldığı gün taburcu edilmektedir. (5, 52)

Orta / geniş çaplı koroid ve siliyer cisim melanomları, mevcut görmenin korunması amaçlı tümörler, büyümekte olan küçük boyutlu melanomlar, cerrahinin uygun olmadığı melanomu olan hasta grubunda tercih edilmektedir (Şekil 2.25, 2.26) (52, 53, 54).



Şekil 2.25 Plak tedavisi uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görüntüsü



Şekil 2.26 Plak tedavisi uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görüntüsü

Plak RT ile TTT kombine olarak uygulanırsa tamamlayıcı tedavi olarak adlandırılmaktadır. Brakiterapi ile istenen maksimum etkinlik tümör bazalinde görülürken, TTT'nin maksimum etkinliği tümör apeksinde görülmektedir. Tümör rekürrensini azaltmak, radyoterapinin etkinliğini artırmak ve normal doku zararını minimize indirmek için jukstapapiller koroidal melanomlarda plak RT'e ek olarak uygulanan TTT'nin tümör kontrol oranını arttırdığı bildirilmiştir (53).

Shields ve ark., OS ve foveaya yakın yerleşimli ortalama çapı 11 mm (4-21 mm) ve kalınlığı 4 mm (2-9 mm) olan tümörlere plak RT ve TTT uygulanan 270 gözü kapsayan prospektif çalışmada, tümör rekürrensi 2 yılda %2, 5 yılda %3 olarak belirtilirken rekürrens için risk faktörleri, tümörün makulayı kapsamaması ve difüz tümör konfigürasyonu belirtilmektedir. Radyasyon komplikasyonlarına bağlı 3 göze (%1) enükleasyon uygulanmıştır (54). Radyasyona bağlı komplikasyonlar 5 yılda; makulopati %18, papillopati %38, maküler vasküler obstruksiyon %18, vitreus hemorajisi (VH) %18, YRD %2, katarakt %6, NVG %7 olarak bildirilmiştir (54). Diğer bir çalışmada ise Ru;106 TTT uygulaması sonrası 5 yılda tümör regresyonu %95, rekürrens %8, enükleasyon oranı %10, uzak metastaz %10, melanoma bağlı mortalite %2 olarak belirtilirken komplikasyon olarak en sık makulopati %51, BRVO %38, BRAO %16, katarakt %4, PVR'a bağlı traksiyonel RD %6 bildirilmiştir. Beş yılda GK'nin 0.1 ve daha iyi düzeyde olma oranının %48 olduğu bildirilmiş ve bu durum tümörün yerleşimine ve komplikasyon oranının yüksek olmasına bağlanmıştır (53). TTT ve plak RT arasında GK'ni karşılaştıran çalışmada

gruplar arasında fark izlenmemiş olup rekürrens oranının TTT’de plak RT’den daha fazla olduğu belirtilmiştir (55).

COMS, I125 plak RT ya da enükleasyon ile tedavi edilen orta çaplı melanom hastalarının 5 yıllık sağkalımlarını karşılaştırmıştır. I125 plak RT uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının (%82), enükleasyon uygulanan olgulardan farklı olmadığı (%81) bildirilmiştir. Plak RT ile 5 yıl ve daha fazla gözün korunma oranının %85 olduğu rapor edilmiştir. Tedaviden 5 yıl sonra, hastaların %37’sinde görmenin 20/200’den daha iyi olduğu bildirilmiştir (5, 37, 52) COMS sonuçlarında, brakiterapi sonrası ilk 5 yılda enükleasyon oranı %12.5 (69 göz) olup, en sık neden olarak oküler ağrı bildirilmiştir (56).

Geç dönem anterior segment komplikasyonları arasında kuru göz, iris neovaskülarizasyonu, sekonder glokom ve katarakt yeralırken akut posterior segment ya da intraoküler radyasyon komplikasyonları ise sekonder traksiyonel retina dekolmanı ve hemorajidir (vitreus, retina ya da koroid). En sık geç posterior komplikasyon ise radyasyon retinopatisidir. Daha az görülen komplikasyonlar ise şaşılık, skleral atrofi, kistik maküler ödem ve optik nöropatidir (56, 58). 384 göze plak RT uygulanan bir çalışmada radyasyon makulopatisi anterior melanomlarda %7, posterior melanomlarda %41 olarak bildirilirken, artmış tümör yüksekliği (>6 mm) ve yüksek doz (>70 Gy) RT uygulanması artmış makulopati riski ile uyumlu bulunmuştur (59).

### **2.3.4 Yüklü Parçacık Radyoterapi**

Oküler tümörlerde radyasyon tedavisi olarak bir alternatif tedavi de proton ya da helyum gibi yüklü partikül radyoterapisidir. Tümör bazalinin çevresine, episkleral yüzeye tantalum klipsleri fikse edilir. Başın pozisyonu ve dik bakış açısı sağlamak için immobilizasyon gereçleri ile tedavi planlama programı gerekebilir. Floroskopi ile tümörün ve gözün pozisyonu monitörize edilerek tedavi edilir.

Tedavi, tantalum klipsleri yerleştirildikten sonra yaklaşık 7-10 gün 5 fraksiyonda aktarılır. Başlangıç dozu yaklaşık 70 cobalt gray eşdeğeridir (CGyE). Yüklü partikül tedavisinin avantajı ışının çok daha yüksek derecede odaklanması ve nisbeten



homojen dozlarda radyasyon aktarılmasıdır (Şekil 2.27). Hızlandırılmış yüklü partiküller ile minimal dağılım ve radyasyon dozu uygulanması sağlanır (61). Büyüklükleri veya disk ya da foveaya yakın şekilde posterior yerleşimleri sebebiyle brakiterapiye uygun olmayan tümörlerde tercih edilmektedir (36, 62, 63).

Li ve ark., proton partikül RT uygulanan 1204 hastanın geriye dönük çalışmasında 193 hastada (%16) metastaza bağlı ölüm görülürken ortalama yaşam süresi 7.9 yıl olarak belirtilmiştir. Metastaza bağlı ölüm oranı 5 yılda %12.8, 10 yılda %20.7 olduğu görülmüştür. Çalışmada tümörün bazal çapının en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir (64).

Literatürde partikül RT uygulanan peripapiller ve parapapiller melanomlu hastaların görme keskinliği, tedavi sonrası parmak sayma ve daha yüksek olanlar %40-50 arasında, 0.1 ve daha yüksek düzey ise %20 oranında belirtilmiştir (65, 66)

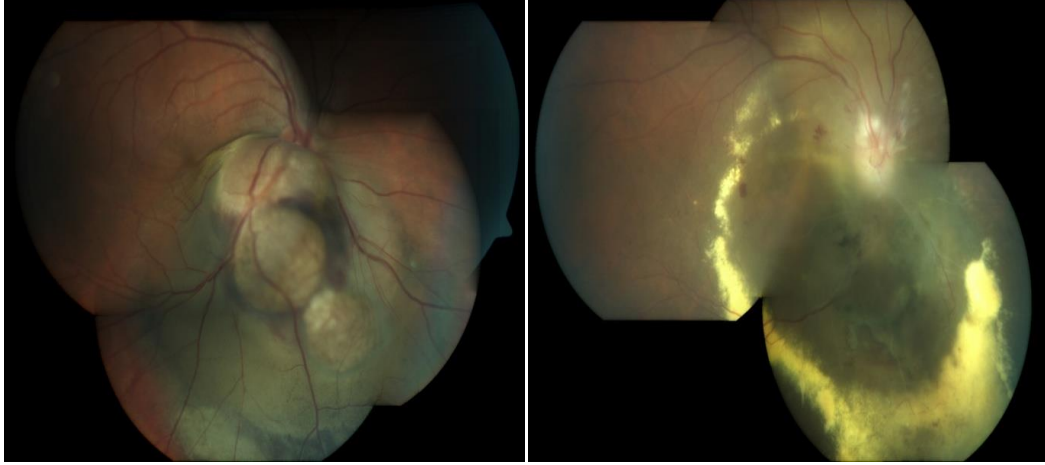
Yüklü partikül RT tedavisinde en sık görülen komplikasyonlar olarak, radyasyon papillopatisi %35-73 (67, 69), makülopati %60 (68, 69), NVG %35 (70) ve seyrek görülen komplikasyonlar olarak vitreus hemorajisi, katarakt, keratopati ve intraoküler inflamasyonlar bildirilmiştir (69, 70). Proton RT ile plak RT'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı Wilson ve ark., çalışmasında proton RT'de görme kaybının daha çok olduğu ve uzak metastaz gelişim riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Proton RT sonrası lokal rekürrens oranının, I125 RT ile eşit olduğu, Ru106 RT'den düşük olduğu bulunmuştur. Proton RT'nin daha büyük olgularda tercih edilmesinin uygun olacağı vurgulanmıştır (71).

### **2.3.5 Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi (Cyberknife®)**

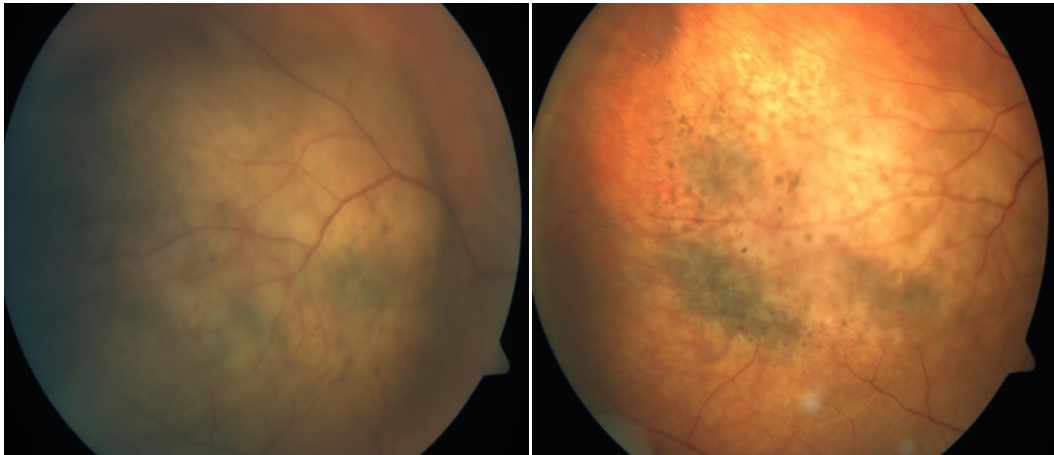
Uygulanacak hastada ilk olarak hedef hacim görüntülenir. Görüntüler bilgisayara aktarıldıktan sonra hedef hacim ile risk altındaki yapılar belirlenir. Amaç hedef hacmin alması gereken minimum doz, risk altındaki yapıların alabileceği maksimum dozun hastaya verilmesidir.

Avantajlarına bakarsak, 2-5 seans uygulanabilme, termoplastik maske ile işlemin uygulanabilmesi, non invaziv bir işlem olması, yatışı gerektirmemesi, ektrakraniyal uygulanabilme, retrobulber anestezi yeterli olması sayılabilir (88).

Orta / geniş çaplı koroid ve siliyer cisim melanomları, mevcut görmenin korunması amaçlı tümörler, büyümekte olan küçük boyutlu melanomlar, cerrahinin uygun olmadığı melanomu olan hasta grubunda tercih edilmektedir (Şekil 2.28, 2.29) (88)



Şekil 2.28 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görüntüsü



Şekil 2.29 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıl görüntüsü

### 2.3.6 Gamma Knife Radyocerrahi

Koroidal melanomlarda son yıllarda uygulanan diğer bir radyoterapi seçeneği de Gamma Knife Radyocerrahisidir (GKR). GKR, yerleşimi koordinatlarla kesin olarak belirlenmiş hastalıklı dokunun küresel yerleşimli 201 adet kaynaktan gelen gamma ışınları bir noktada odaklanarak yok edilmesini veya büyümesinin durdurulmasını sağlayan tedavi biçimidir (Şekil 2.30) (72, 74).

Operasyon öncesi çekilen MR, beyin anjiyografisi gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerine dayanılarak belirlenen sadece hastalıklı dokunun ışınlanması, normal dokunun korunması ve milimetrik boyutta anatomik seçicilik sağlaması nedeniyle klasik radyoterapiden çok farklı ve çok daha gelişmiş bir tedavi yöntemidir. Radyoterapiden farklı olarak bir seferde daha yüksek dozda tedaviye imkan tanır. Bu etkili tedavi yöntemi ayakta yapılan, genellikle hastanede yatış gerektirmeyen, hastaların belli sürelerle takipte kaldıkları bir süreçtir (72).

Bir gamma kufe tedavi prosedürü 4 temel basamaktan oluşur. Birincisi; çerçeve Takılması (Frame) olup doktora tümör yerinin yüksek kesinlikte gösterilmesini sağlayan stereotaktik kafa çerçevesidir (Şekil 2.31). Ayrıca tedavi süresince başın hareket etmesini engelleyerek normal yapıların ışın almasını engellemektedir. Tedavi sırasında gözün immobilizasyonu için %0.75 marcaine ve %2 lidocaine ile retrobulber enjeksiyon yapılır. Tedavi uzun sürecek ise rektuslara transkonjunktival sütün geçilir ve çerçeveye bağlanır (72). İkinci basamak ise çerçeve takıldıktan sonra MRG veya BT’de görüntüler alınmasıdır ve bu görüntüler tümörün yerinin, şeklinin ve boyutlarının belirlenmesinde kullanılır (32,74).

Üçüncü basamak, Gamma Kufe Tedavi Planlama Yazılımı (Gamma Plan) ile doktor tedaviyi Şekillendirmesidir. Son aşama ise tedavi aşaması olup tedavi başladığında MRG veya BT’deki çekim masalarına benzeyen tedavi masası Gamma Kufe’in içine ilerler ve tedavi başlamaktadır. Tedavi tamamlanır tamamlanmaz çerçeve hastanın başından çıkarılır. Tedavi lezyonun özelliğine göre 1-3 saat arasında sürer (72).

Brakiterapiye cevapsız büyük üveal melanomlar proton ya da helyum ışın RT ile tedavi edilmekte ama bu tedavi pahalı ve nadir merkezlerde bulunmaktadır. Bazı hastaların gözlerini ve mevcut görmelerini korumak için büyük üveal melanomlarda GKR tercih edilmektedir (32, 75).

Tedavi sonrası hasta ilk olarak 1. ve 2. hafta görülmeli sonra ilk 6 ay ayda bir, sonrasında 6 ayda bir kontrole çağırılmalıdır. Hasta kontrole geldiğinde tam bir oftalmolojik ve sistemik muayenesi yapılmalı, fundus fotografisi alınmalı, A ve B mod USG yapılmalıdır. Tümörün tedaviye cevabını değerlendirmek için 3, 6, 12, 18, 24 aylarda BT ya da MRG, PET-CT istenmelidir (32, 33).

Yapılan bir çalışmada tümör çevresinde koryoatrofik skar ile tümör boyutunda küçülmenin görülmesi tümör regresyonu olarak tanımlanmıştır (76). Tümör regresyonu ilk belirtileri 6 aydan önce görülmezken tedaviden 5 ile 15 hafta sonra erken dönemde radyasyona reaksiyonel olarak tümör stromasında ödeme bağlı tümör maksimum apikal yüksekliği ve/ veya tümör hacminde artış görülebilmektedir (32, 75).

Cohen ve ark., koroidea melanomu nedeniyle enükleasyon (118 göz) ya da GKR (78 göz) uygulanan 196 gözü kapsayan geriye dönük çalışmalarında 5 yıllık kümülatif metastazsız sağkalım oranının enükleasyon grubunda %51 GKR grubunda ise %74 olarak bildirilmiştir (77). Multivariate analizi ile iki tedavi grubu arasında sağkalım oranları arasında istatistiksel fark görülmediği rapor edilmiştir.

Sağkalımda tümör lokalizasyonu (silyer cisim tümörleri kötü prognozlu) ve tümör hacminin en etkili faktör oldukları bildirilmiştir. Langmann ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada, 52.1Gy yüksek doz ile tedavi edilen 31 kişilik grup ile 41.5 Gy düşük doz ile tedavi edilen 33 kişilik bir grup tümör regresyonları açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tümör regresyonu ile uygulanan marjinal doz arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca radyasyona bağlı NVG oranı, düşük doz grupta %9, yüksek dozda ise %48 olarak belirtilirken uygulanan doz arttıkça glokom riskinin de arttığı bildirilmiştir (78).

GKR ile tedavi edilen büyük koroidal melanomlu 100 hastada görme keskinliğinin tümör lokalizasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Midperiferik yerleşimli tümörlerin %71'inde görme keskinliği stabil iken, arka kutupta olan tümörlerin ancak %19'unda görme keskinliği stabil kalırken, silyer cisim yerleşimli tümörlerin hiçbirinde görme korunamamıştır (Ortalama radyasyon dozu 50Gy).

Lokal tümör kontrol oranı %98, total enükleasyon oranı yılda %6.3 olarak rapor edilmiştir (80).

Bir başka çalışmada %60'ı posterior yerleşimli koroidal melanomlu 100 hastada, ort 40Gy GKR sonrası, 3 yılda lokal tümör kontrol oranı %98, enükleasyon oranı %10 (8 hasta NVG, 2 hasta rekürrens) olarak belirtilmiştir (81). Literatürde KMM tedavisinde GKR kullanılan çalışmaların analizinde tümör kontrol oranı %83

(2) ile %100 (82), survival oranı %80 (83) ile %100 (82), uzak metastaz oranı %3.3 (75) ile %15 (76), rekürrens oranı %2 (75) ile %16 (83) ve enükleasyon oranı ise %2 (74) ile %15 (76) arasında değişmektedir.

Zehetmayer ve ark., çalışmasında, GKR ile tedavi sonrası radyasyona bağlı yeni asimetrik lens opasiteleri, sekonder glokom (GİB>21 mmHg ve/veya antiglokomatöz tedavi gerektiren), üveit, kirpik kaybı ve eksudatif retina dekolman gelişiminde, tümör lokalizasyonun, yüksekliği ve hacminin, planlanan tedavi hacminin, total radyasyon dozunun ve hasta yaşının güçlü risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. 10 Gy/Fraksiyondan fazla yüksek radyasyon dozu, radyasyona bağlı üveit oluşumunda risk faktörü olarak bildirilmiştir (83).

40-80 Gy arası ortalama 50 Gy radyasyon dozu ile tedavi edilen KMM'li 22 hastanın ortalama 38 aylık izleminde hastaların %84'ünde radyasyon retinopatisi gelişirken bu hastaların %70'inde intraretinal hemoraji, %63'ünde maküler ödem ve kapiller nonperfüzyon, %52'inde sert eksudalar ve daha az sıklıkla mikroanevrizma, neovaskülarizasyon geliştiği açıklanmıştır. Radyasyon ile uyumlu retinal bulgularının 1-22 ay arasında görüldüğü açıklanmıştır. Çalışmada radyasyon dozu ve klinik bulgular arasında korrelasyon olmadığı bildirilmiştir (73). Langman ve ark., yaptığı çalışmada, tümörde büyümeyi önleyici radyasyon dozu 60-90Gy olarak bildirilirken, NVG gelişiminde risk faktörü, 50 Gy ve daha üstü dozlar ve siliyer cisme lokalize geniş tümör olması, optik nöropati gelişiminde ise 8 Gy ve daha fazla dozlar ve jukstapapiller melanomlar olarak bildirilirken NVG oranı %35, optik nöropati oranı %20 olarak belirtilmiştir (76).

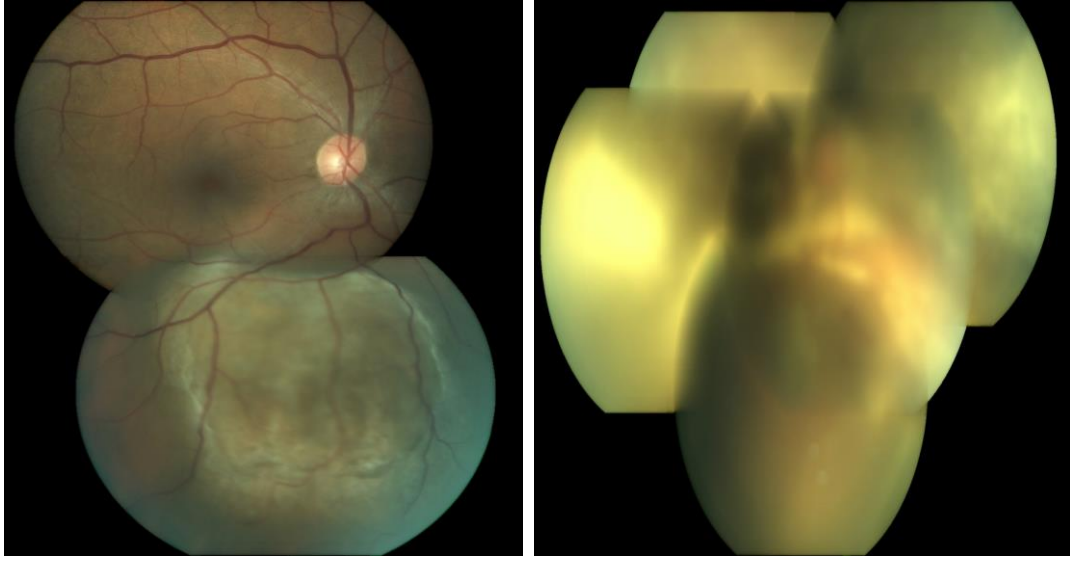
Literatürde belirtilen radyasyona bağlı komplikasyonlar; optik nöropati oranı %2.8 (2) ile %37, (85) NVG oranı %5 (75) ile %47, (73) radyasyon retinopatisi oranı %5 (75) ile %80 (86) katarakt oranı %2.8 (2) ile %45 (86) vitreus hemorajisi oranı %5.7 (2) ile %10.4 (87), üveit oranı %28(2), ve kuru göz oranı %9 (75) olarak belirtilmektedir. Görme açısından değerlendirildiğinde, Dieckmann ve ark., çalışmasında, tedavi öncesi görmesi 0.1 ve üstü olanların oranı %85.5 iken, tedavi sonrası bu hastaların yarısında 0.1'in altına düştüğü bildirilmiştir (75). Birkaç çalışmada GK'nin azalması, başlangıç geniş tümör yüksekliği, foveaya yakın tümör

sınırı ve komplikasyon varlığına bağlanmıştır (75, 85).

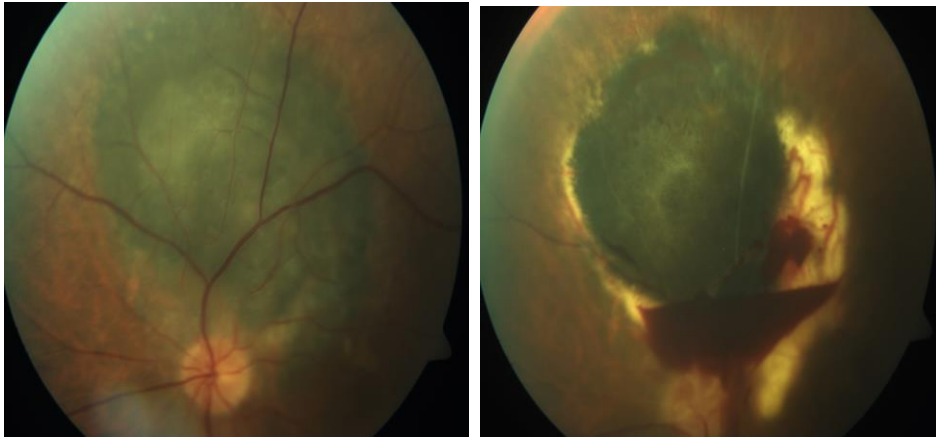
Sonuç olarak KMM'lu hastada tedaviye karar verirken etkili olan faktörler arasında; tümörün boyutu, tümörün lokalizasyonu, extraskleral yayılım varlığı, klinik olarak diğer organlara metastaz varlığı ya da yokluğu, etkilenmiş gözün görme durumu, hastanın yaşı, hastanın genel sağlık durumu, eldeki mevcut tedavi imkanları, hastanın ve doktorun kişisel tercihleri yer almaktadır.(2, 35, 81, 82) GKR tedavisi, büyük çaplı KMM'lerde, enükleasyona alternatif tedavi seçeneği olarak gözün ve mevcut olan görmenin korunması amacıyla tercih edilebilecek bir yöntem gibi gözükmektedir.

### **2.3.7 Radyoterapi Komplikasyonları**

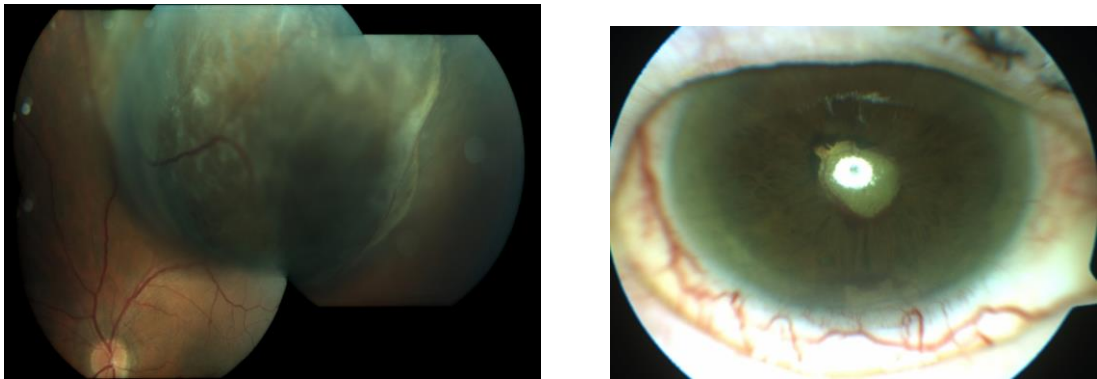
Radyoterapinin dozuna bağlı olarak değişen oranlarda, kuru göz, iris neovaskülarizasyonu, ve sekonder glokom, katarakt, sekonder traksiyonel retina dekolmanı, hemoraji (vitreus, retina ya da koroid), üveit, radyasyon retinopatisi gibi komplikasyonlara sebep olabilmektedir (Şekil 2.32, 2.33, 2.34) ( 73, 76, 84).



Şekil 2.32 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi görüntüsü ve tedavi sonrası 1. yıl sonunda radyasyon retinopatisi oluşumu



Şekil 2.33 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi görüntüsü ve tedavi sonrası 1. yıl sonunda vitreoretinal hemoraji oluşumu



Şekil 2.34 Cyberknife® uygulanan hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. Yıl sonunda katarakt ve neovasküler glokom gelişimi

### 2.3.8 İridektomi – İridosiklektomi

Küçük ve orta büyüklükteki tümörler, açının 1/3' ünden daha azı etkilenmiş tümörlerde tercih edilmektedir (Şekil 2.35). Rezidüel tümör ve vireus hemorajisi en önemli komplikasyonlarıdır (5).



Şekil 2.35 İridektomi uygulanan hastanın tedavi öncesi ve sonrası görüntüsü

### 2.3.9 Ekzanterasyon

Yaygın ekstraoküler yayılım ve enükleasyon sonrası nüks varlığında tercih edilir (5).

### 2.3.10 Lokal Rezeksiyon

16 mm çapından küçük tümörlerin etrafında sağlam koroid dokusuyla birlikte çıkarılmasıdır (1, 5)

### 2.3.11 Kemoterapi - İmmünoterapi

Metastaz ve ekstraoküler yayılım varlığında tercih edilmektedir. En sık kullanılan kemoterapötikler, karmustin, vinkristin, vinblastin, paclitaxel, interferon (INF), interlökin-2 (IL-2), lomustin, dakarbazin, sisplatin, karboplatindir (5).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Birimi'nde 1995 ile 2013 yılları arasında üveal melanom tanısıyla tanısıyla izlenen ve ilk tedavi seçeneği olarak transpupiller termoterapi, stereotaktik radyoterpi, enükleasyon, cyberknife®, plak brakiterapi uygulanan toplam 502 hasta bu tez çalışması kapsamına alınmıştır. Cyberknife®, tümörün lokalizasyonuna ve boyutuna göre 3000-6600 cGy doz uygulanmıştır. Plak brakiterapide ruthenium-106 kullanılmış olup; plak yerleştirildikten 3 gün sonra çıkarılmıştır. Transpupiller termoterapi uygulaması için biyomikroskoba monte edilen infrared diode lazer sistemi kullanıldı. (810 nm dalga boyunda İris Medikal Oculight SLx). Hastaların demografik bulguları, ve klinik bulguları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri bilgisayar kayıt sistemi ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'ndan 28.01.2013 tarihli LUT 12/127 kayıt numaralı etik kurul izni alınmıştır.

#### 3.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Hastalar cinsiyet, tanı yaşı, operasyon yaşı, cinsiyet, lateralite, görme seviyesi kurtarılabilen göz, sistemik metastaz mevcudiyeti, ve mortalite oranı açısından değerlendirildi.

#### 3.2. İstatistiksel Yöntem

Tez çalışmasındaki tüm analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bulgular yardımıyla tanımlayıcı istatistikler (frekans, yüzde) bulunmuştur. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki kare ( $\chi^2$ ) testi (Pearson ki kare, Fisher kesin Ki kare) ile incelenmiştir. Tüm analizlerde p değerinin 0.05'ten küçük olduğu değerler anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya ilk tedavi seçeneği olarak; enükleasyon uygulanan 194 hasta, cyberknife® uygulanan 155 hasta, transpupiller termoterapi uygulanan 73 hasta, radyoaktif plak uygulanan 61 hasta, stereotaktik radyoterapi uygulanan 19 hasta çalışmaya alınmıştır.

### 4.1 Enükleasyon Uygulanan Hasta Grubu

Hastaların ortalama takip süresi 68.2 aydır. Hastaların 106'sı erkek (%55), 88' i (%45) kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 56.7'dir. 54 (%27) hastada hipertansiyon, 53 (%26) hastada diyabet, 33 (%16) hastada koroner arter hastalığı mevcuttu. 83 (%42) hastada sağ gözde, 111 (%58) hastada sol gözde tümör saptandı. 158 (%81) hastada koroidal melanom, 31 (%16) hastada siliyokoroidal melanom, 5 (%2) hastada iris melanomu saptandı.

COMS sınıflamasına göre, 52 (%27) hastada COMS 2, 142 (%73) hastada COMS 3 boyutlarında tümör saptandı.

Tanı anında görme keskinliği, 10 (%5) hastada absölyü, 156 (%80) hastada el hareketi – parmak sayma, 23 (%12) hastada 0.1, (%3) hastada 0.2 düzeyinde saptandı.

Enükleasyon materyallerinin 92 (%47)'si spindle tip hücre, 64 (%33)'ü mikstip hücre, 38 (%20)'i epiteloid tip hücre içermekteydi. Hastaların histopatolojileri incelendiğinde, 148 (%77) hastada sklera invazyonu, 16 (%8) hastada optik sinir tutulumu, 1 (%0.5) hastada optik sinir cerrahi pozitifliği, 12 hastada (%6) hastada orbita invazyonu saptandı. Vasküler paternleri değerlendirilen hasta grubunda, 50 (%26) hastada ağ paterni, 20 (%10) hastada paralel patern, 12 (%6) hastada loop paterni, 15 (%8) hastada network paterni, 20 (%10) hastada ark paterni, 12 (%6) hastada diğer patern tipleri saptanmıştır.

23 (%11) hastada metastaz saptanırken, 18 (%8) hastada mortalite gelişmiştir. Metastazı olan grubun 16 (%70)'sı karaciğer, 2 (%13) akciğer, 4 (%17) hastada multiple metastaz saptanmıştır.

İkinci tedavi olarak 5 (%2) hastaya ekzanterasyon, 23 (%11) hastaya kemoterapi uygulanmıştır.

Tanı anında görme keskinliği el hareketi olan grupta metastaz oranı en çok saptanmıştır. En az absölü ve 0.2 olan grupta saptanmıştır ve bu anlamlı olarak saptanmamıştır (  $p > 0.005$ ) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Enükleasyon uygulanan hasta grubunda tanı anındaki görme keskinliği ile metastaz arasındaki ilişki

<b>İLK GÖRME KESKİNLİĞİ</b>	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>ABSOLU</b>	0 (%0)	10 (%100)	5 (%100)	<b>p &gt; 0.05</b>
<b>EH</b>	22 (%15)	134 (%85)	156 (%100)	
<b>MPS – 0.1</b>	1 (%4)	22 (%86)	23 (%100)	
<b>0.2</b>	0 (% 0)	5 (%100)	5 (%100)	

Koroid lokalizasyonlu 21, siliyokoroid lokalizasyonlu 2 üvea melanom tanıli hastada metastaz saptanmıştır ve bu anlamlı bulunmamıştır (  $p > 0.005$ ) ( Tablo 4.2)

Tablo 4.2 Enükleasyon uygulanan hasta grubunda elanom lokalizasyonu ile metastaz ilişkisi

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>KOROİD</b>	21 (%13)	137 (%87)	158 (%100)	<b>p &gt; 0.05</b>
<b>SİLİYOKOROİD</b>	2 (%6)	29 (%94)	31 (%100)	

Tümör boyutuna göre COMS 2 grubunda olan 2, COMS 3 grubunda olan 21 hastada metastaz saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (  $p=0.037$ ) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Enükleasyon uygulanan hasta grubunda tümör boyutu ile metastaz arasındaki ilişki

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>COMS 2</b>	2 (%4)	50 (%96)	52 (%100)	<b>P=0.037</b>
<b>COMS 3</b>	21 (%15)	121 (%85)	142 (%100)	

Histopatolojik incelemelerde epiteloid hücre tipinde 7 hastada, spinldle hücre tipinde 7 hastada, epiteloid hücre tipinde 9 hastada metastaz saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.035) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 Enükleasyon uygulanan hasta grubunda hücre tipi metastaz ilişkisi

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>MİKS</b>	7 (%9)	57 ( 91)	64 (%100)	<b>p= 0.035</b>
<b>SPİNDLE</b>	7 (%7)	85 (%93)	92 (%100)	
<b>EPİTELOİD</b>	9 (%24)	29 (%76)	38 (%100)	

#### **4.2 Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi (Cyberknife®) Uygulanan Hasta Grubu**

Hastaların ortalama takip süresi 36.2 aydır. Hastaların 85'i erkek (%55), 70'i (n=70) bayandı. Hastaların ortalama tanı yaşı 54.2'dir. 45 (%29) hastada hipertansiyon, 43 (%26) hastada diyabet, 26 (%16) hastada koroner arter hastalığı mevcuttu. 87 (%56) hastada sağ gözde, 68 (%44) hastada sol gözde tümör saptandı. 140 (%90) hastada koroidal melanom, 15 (%10) hastada siliyokoroidal melanom saptandı.

COMS sınıflamasına göre, 125 (%81) hastada COMS 2, 30 (%19) hastada COMS 3 boyutlarında tümör saptandı.

Tanı anında görme keskinliği, 14 (%9) hastada absöü – el hareketi, 63 (%41) hastada parmak sayma – 0.1, 34 (%22) hastada 0.2 – 0.4, 26 (%17) hastada 0.5 – 0.7, 18 (%11) hastada 0.8 – 1.0 düzeyinde saptandı.

Tanı anında 113 (%75) hastada seröz retina dekolmanı, 55 (%36) hastada vitreoretinal hemoraji eşlik etmekteydi.

Tedaviye 143 (%92) hastada cevap alınırken, 10 (%6) hastada nüks gelişmiştir. 11 (%7) hastada ikinci tedavi olarak transpupiller termoterapi, 22 (%13) hastada ise enükleasyon uygulanmıştır.

Tedavi sonrası 74 (%48) hastada radyasyon retinopatisi, 20 (%13) hastada neovasküler glokom gelişmiştir.

Tedavi sonrası 1. yıl görme keskinlikleri görme keskinliği, 14 (%9) hastada absöü, 39 (%25) hastada parmak sayma, 29 (%19) hastada 0.2 – 0.4, 17 (%11) hastada 0.5 – 0.7, 11 (%7) hastada 0.8 – 1.0 düzeyinde saptandı

8 (%5) hastada metastaz saptanırken, 4 (%2.5) hastada mortalite gelişmiştir. Metastazı olan grubun 6 (%4)'sı karaciğer, 1 (%0.04) akciğer, 1 (%0.4) hastada multiple metastaz saptanmıştır.

Koroidea lokalizasyonlu 8 hastada metastaz saptanırken siliyokoroid lokalizasyonlu hastalarda metastaz görülmemiştir ( $p > 0.005$ ) (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (Cyberknife®) uygulanan hasta grubunda melanom lokalizasyonu ile metastaz ilişkisi

	<b>METASTAZ</b> +	<b>METASTAZ</b> -	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>KOROİD</b>	8 (%5)	132 (%87)	140 (%100)	<b>p &gt; 0.05</b>
<b>SİLİYOKOROİD</b>	0 (%0)	15 (%100)	15 (%100)	

Tümör boyutuna göre COMS 2 grubunda olan 6, COMS 3 grubunda olan 2 hastada metastaz saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6)

Tablo 4.6 Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (Cyberknife®) uygulanan hasta grubunda tümör boyutu ile metastaz arasındaki ilişki

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>COMS 2</b>	6 (%5)	119 (%95)	125 (%100)	<b>p &gt; 0.05</b>
<b>COMS 3</b>	2 (%7)	28 (%93)	30 (%100)	

Ek tedavi olarak enükleasyon uygulanan 5 hastada metastaz saptanırken, enükleasyon uygulanmayan 1 hastada metastaz bulunmuştur ve bu da anlamlı bulunmuştur (p=001) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (Cyberknife®) uygulanan hasta grubunda ek tedavi olarak enükleasyon uygulanan hasta grubu ile enükleasyon uygulanmayan hasta grubunun metastaz açısından ilişkisi

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>P DEĞERİ</b>
<b>ENÜKLEASYON -</b>	1 (%1)	139 (%96)	144 (%100)	<b>p = 0.01</b>
<b>ENÜKLEASYON +</b>	5 (% 28)	17 (%72)	11 (%100)	

### 4.3 Transpupiller Termoterapi Uygulanan Hasta Grubu

Hastaların ortalama takip süresi 94.1 aydır. Hastaların %49.6'sı erkek (n=36), %50.4'ü (n=37) kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 56.2'dir. 14 (%19) hastada hipertansiyon, 10 (%13) hastada diyabet, 5 (%6) hastada koroner arter hastalığı mevcuttu. 37 (%50.4) hastada sağ gözde, 36 (%49.6) hastada sol gözde tümör saptandı. Hastaların tamamı koroidal melanom tanılıydı.

COMS sınıflamasına göre, 18 (%25) hastada COMS 1, 55 (%75) hastada COMS 2 boyutlarında tümör saptandı.

Tanı anında görme keskinliği, 20 (%27) hastada absöly – el hareketi, 21 (%28) hastada parmak sayma – 0.1, 16 (%21) hastada 0.5 – 0.7, 16 (%21) hastada 0.8 – 1.0 düzeyinde saptandı.

Tanı anında 41 (%44) hastada seröz retina dekolmanı, 13 (%18) hastada vitreoretinal hemoraji eşlik etmekteydi.

Tedaviye 68 (%93) hastada cevap alınırken, 57 (%78) hastada nüks gelişmiştir.

57 (%78) hastada ikinci tedavi olarak transpupiller termoterapi, 10 (%14) hastaya enükleasyon, 2 (%3) hastaya cyberknife®, 1(%1) hastaya radyoaktif plak tedavisi uygulanmıştır.

10 (%14) hastaya 2 kez, 19 (%26) hastaya 3 kez, 15 (%21) hastaya 4 kez, 14 (%20) hastaya 5 kez veya daha fazla transpupiller termoterapi uygulanmıştır.

Tedavi sonrası 1. yıl görme keskinlikleri, 6 (%8) hastada absöly – el hareketi, 26 (%36) hastada parmak sayma – 0.1, 17 (%23) hastada 0.2 – 0.4, 9 (%12) hastada 0.5 – 0.7, 1 (%21) hastada 0.8 – 1.0 düzeyinde saptandı.

1 (%1.5) hastada metastaz saptanırken, 1 (%1.5) hastada mortalite gelişmiştir. Metastazı olan hastada karaciğer metastazı saptanmıştır.

Tümör boyutu COMS 1 grubunda olan hasta grubunda enükleasyon uygulanmamışken, COMS 2 grubunda 10 hastada enükleasyon uygulanmıştır. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( p=0.021) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Transpupiller termoterapi uygulanan hasta grubunda tümör boyutu ile enükleasyon ilişkisi

	ENÜKLEASYON +	ENÜKLEASYON -	TOPLAM	p DEĞERİ
<b>COMS 1</b>	0 (% 0)	18 (% 100)	18 (% 100)	<b>p = 0.021</b>
<b>COMS 2</b>	10 (% 19)	45 (% 96)	55 (% 100)	

#### 4.4 Stereotaktik Radyoterapi Uygulanan Hasta Grubu

Hastaların ortalama takip süresi 73.7 aydır. Hastaların 7'si erkek (% 37), 12'si (% 63) kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 52.3'dir. 4 (% 20) hastada hipertansiyon, 3 (% 15) hastada diyabet, 2 (%10) hastada koroner arter hastalığı mevcuttu. 12 (% 63) hastada sağ gözde, 7 (% 37) hastada sol gözde tümör saptandı.

14 (% 70) hastada koroidal melanom, 5 (% 30) hastada siliyokoroidal melanom saptandı.

COMS sınıflamasına göre, 15 (% 77) hastada COMS 2, 4 (% 23) hastada COMS 3 boyutlarında tümör saptandı.

Tanı anında görme keskinliği, 2 (% 10.5) hastada absö – el hareketi, 10 (% 52.5) hastada parmak sayma – 0.1, 3 (% 15.7) hastada 0.2 – 0.4, 4 (% 21) hastada 0.5 – 0.7, düzeyinde saptandı.

Tanı anında 14 (% 72) hastada seröz retina dekolmanı, 5 (% 28) hastada vitreoretinal hemoraji eşlik etmekteydi.

Tedaviye 16 (% 83) hastada cevap alınırken, 2 (% 11) hastada nüks gelişmiştir.

2 (% 11) hastada ikinci tedavi olarak transpupiller termoterapi, 5 (% 27) hastada ise enükleasyon uygulanmıştır.

Tedavi sonrası 9 (% 47) hastada radyasyon retinopatisi, 6 (% 32) hastada neovasküler glokom gelişmiştir.

Tedavi sonrası 1. yıl görme keskinlikleri, 1 (% 5) hastada absö – el hareketi, 10 (%53) hastada parmak sayma – 0.1, 7 (% 37) hastada 0.2 – 0.4, 2 (% 5.2) hastada 0.5 – 0.7, düzeyinde saptandı.

6 (% 32) hastada metastaz saptanırken, 4 (% 22) hastada mortalite gelişmiştir. Metastazı olan hastaların 5'inde karaciğer, 1 tanesinde akciğer metastazı saptanmıştır.

Tümör boyutuna göre COMS 2 grubunda olan 5, COMS 3 grubunda olan 1 hastada metastaz saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.9).



Tablo 4.9 Stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda tümör boyutu ile metastaz arasındaki ilişki

	METASTAZ +	METASTAZ -	TOPLAM	P DEĞERİ
<b>COMS 2</b>	5 (% 26)	10 (% 74)	15 (% 100)	<b>P &gt; 0.005</b>
<b>COMS 3</b>	1 (% 25)	3 (% 75)	4 (% 100)	

Hastalar ek tedavi gereksinimi metastaz ilişkisi açısından değerlendirilince tümör nüksü olan grupta hasta sayısı az olduğu için istatistiksel çalışma yapılmamıştır. Tümör nüksü olan 6 hastada metastaz saptanırken tümör nüksü olmayan grupta metastaz saptanmamıştır (Tablo4.10).

Tablo 4.10 Stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda tümör nüksü metastaz ilişkisi

	METASTAZ +	METASTAZ -	TOPLAM	P DEĞERİ
<b>TÜMÖR NÜKSÜ -</b>	6 (% 33)	11 (% 66)	17 (% 100)	
<b>TÜMÖR NÜKSÜ +</b>	0 (% 0)	2 (% 100)	2 (% 100)	

Ek tedavi olarak enükleasyon uygulanan 4 hastada metastaz saptanırken, enükleasyon uygulanmayan hastada metastaz bulunmuştur ve bu da anlamlı bulunmamıştır ( $p>0.005$ ) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11 Stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda tedavi olarak enükleasyon uygulanan hasta grubu ile uygulanmayan hasta grubunun metastaz açısından ilişkisi

	METASTAZ +	METASTAZ -	TOPLAM	p DEĞERİ
ENÜKLEASYON -	4 (% 29)	10 (% 71)	14 (% 100)	<b>p &gt; 0.005</b>
ENÜKLEASYON +	2 (% 40)	3 (% 60)	5 (% 100)	

#### 4.5 Plak Brakiterapi Uygulanan Hasta Grubu

Hastaların ortalama takip süresi 73.4 aydır. Hastaların %57' i erkek (n=35), %43'i (n=26) kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 59.3'dir. 19 (%31) hastada hipertansiyon, 13 (%2) hastada diyabet, 7 (%11) hastada koroner arter hastalığı mevcuttu. 39 (%64) hastada sağ gözde, 22 (%36) hastada sol gözde tümör saptandı. 55 (%90) hastada koroidal melanom, 6 (%10) hastada siliyokoroidal melanom saptandı.

COMS sınıflamasına göre, 59 (%96) hastada COMS 2, 2 (%4) hastada COMS 3 boyutlarında tümör saptandı.

Tanı anında görme keskinliği, 8 (%13) hastada absöü – el hareketi, 26 (%43) hastada parmak sayma – 0.1, 15 (%25) hastada 0.2 – 0.4, 7 (%11) hastada 0.5 – 0.7, 5 (%7) hastada 0.8 – 1.0 düzeyinde saptandı.

Tanı anında 41 (%68) hastada seröz retina dekolmanı, 52 (%33) hastada vitreoretinal hemoraji eşlik etmekteydi.

Tedaviye 52 (%85) hastada cevap alınırken, 28 (%46) hastada nüks gelişmiştir.

30 (%49) hastada ikinci tedavi olarak transpupiller termoterapi, 14 (%22) hastada ise enükleasyon uygulanmıştır.

Tedavi sonrası 36 (%60) hastada radyasyon retinopatisi, 11 (%18) hastada neovasküler glokom gelişmiştir.

Tedavi sonrası 1. yıl görme keskinlikleri, 23 (%38) hastada absölu – el hareketi, 27 (%44) hastada parmak sayma – 0.1, 3 (%4) hastada 0.2 – 0.4, 5 (%8) hastada 0.5 – 0.7, 3 (%4) hastada 0.8 – 1.0 düzeyinde saptandı.

3 (%4.5) hastada metastaz saptanırken, 3 (%3.5) hastada mortalite gelişmiştir. Metastazı olan hastaların 2'sinde karaciğer, 1 tanesinde çoklu organ metastazı saptanmıştır.

Görme keskinliği daha düşük olan hasta grubunda metastaz anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0.03) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12 Plak brakiterapi uygulanan hasta grubunda tanı anındaki görme keskinliği metastaz ilişkisi

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>ABSOLU - EH</b>	2 (% 25)	6 (% 75)	8 (% 100)	<b>p = 0.03</b>
<b>MPS – 0.1</b>	1 (% 4)	24 (% 96)	25 (% 100)	
<b>0.2 – 0.4</b>	0 (% 0)	15 (% 88)	34 (% 100)	
<b>0.5– 0.7</b>	0 (% 0)	7 (% 100)	7 (% 100)	
<b>0.8 – 1.0</b>	0 ( % 0)	5 ( % 100)	5 (% 100)	

Koroid lokalizasyonlu 1 hastada metastaz, siliyokoroid lokalizasyonlu 2 hastada metastaz saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p=0.03) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13 Plak brakiterapi uygulanan hasta grubunda melanom lokalizasyonu ile metastaz ilişkisi

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>KOROİD</b>	1 (% 2)	54 (% 87)	55 (% 100)	<b>p = 0.03</b>
<b>SİLİYOKOROİD</b>	2 (% 34)	4 (% 67)	6 (% 100)	

Tümör boyutu COMS 2 grubunda olan 3 hastada metastaz saptanırken, COMS 3 grubunda olan hastalarda metastaz saptanmamıştır. COMS 3 grubunda hasta sayısı az olduğu için istatistiksel çalışma yapılmamıştır (Tablo 4.14).

Tablo 4.14 Plak brakiterapi uygulanan hasta grubunda tümör boyutu metastaz ilişkisi

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>COMS 2</b>	3 (% 6)	55 (% 94)	58 (% 100)	
<b>COMS 3</b>	0 (% 0)	3 (% 93)	3 (% 100)	

Tümör nüksü olan grupta 2 hastada metastaz saptanırken, tümör nüksü olmayan grupta 1 hastada metastaz saptanmıştır ve bu anlamlı olarak bulunmamıştır ( $p>0.005$ ) (Tablo 4.15)

Tablo 4.15 Plak brakiterapi uygulanan hasta grubunda tümör nüksü metastaz ilişkisi

	<b>METASTAZ +</b>	<b>METASTAZ -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>TÜMÖR NÜKSÜ -</b>	1 (% 5)	21 (% 95)	22 (% 100)	<b>P &gt; 0.05</b>
<b>TÜMÖR NÜKSÜ +</b>	2 (% 9)	27 (% 75)	29 (% 100)	

#### 4.6 Tedavi Seçeneklerinin Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tedavi seçeneği ve tedavi sonucu enükleasyon uygulanan hastalar karşılaştırıldığında stereotaktik radyoterapi uygulanan 5, cyberknife® uygulanan 22 hastada metastaz saptanmıştır. Tedavi seçenekleri arasında enükleasyon uygulanan göz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16 Tedavi seçeneği ve tedavi sonucu enükleasyon uygulanan göz arasındaki ilişki

	ENÜKLEASYON +	ENÜKLEASYON -	TOPLAM	p DEĞERİ
<b>CYBERKNİFE</b>	22 (% 13)	133 (% 87)	155 (% 100)	<b>p &gt; 0.05</b>
<b>RADYOAKTİF PLAK</b>	14 (% 22)	58 (% 78)	61 (% 100)	
<b>STEREOTAKTİK</b>	5 (% 27)	14 (% 73)	19 (% 100)	
<b>TTT</b>	10 (% 14)	63 (% 86)	73 (% 100)	

Tedavi seçeneği ve tekrar tedavi gereksinimi açısından hastalar karşılaştırıldığında TTT uygulanan 58 hastaya , cyberknife® uygulanan 33 hastaya tekrar tedavi gereksinimi gerekmiştir. Tedavi seçenekleri tekrar tedavi gereksinimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0.001) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17 Tedavi seçeneklerinin tekrar tedavi gereksinimi ile olan ilişkisi

	TEKRAR TEDAVİ +	TEKRAR TEDAVİ -	TOPLAM	p DEĞERİ
<b>CYBERKNİFE</b>	33 (% 21)	122 (% 79)	155 (% 100)	<b>P = 0.001</b>
<b>RADYOAKTİF PLAK</b>	39 (% 64)	22 (% 36)	61 (% 100)	
<b>STEREOTAKTİK</b>	12 (% 63)	7 (% 27)	19 (% 100)	
<b>TTT</b>	58 (% 79)	15 (% 21)	73 (% 100)	

Tedavi seçeneği ve tedaviye bağlı gelişen radyasyon retinopatisi açısından hastalar karşılaştırıldığında her üç radyoterapi uygulanan tedavi seçeneklerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.005$ ) (Tablo 4.18).

Tablo 4.18 Tedavi seçeneği ile radyasyon retinopatisi gelişimi arasındaki ilişki

	<b>RAD RET +</b>	<b>RAD RET -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>CYBERKNİFE</b>	74 (% 48)	81 (% 52)	155 (% 100)	<b>P &gt; 0.005</b>
<b>RADYOAKTİF PLAK</b>	28 (% 46)	33 (% 54)	61 (% 100)	
<b>STEREOTAKTİK</b>	9 (% 48)	10 (% 52)	19 (% 100)	

Tedavi seçeneği ve tedaviye bağlı gelişen neovasküler glokom açısından hastalar karşılaştırıldığında stereotaktik radyoterapi uygulanan 6 hastada, cyberknife uygulanan 20 hastada neovasküler glokom saptanmıştır ve bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.003$ ) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19 Tedavi seçeneği ile neovasküler glokom gelişimi arasındaki ilişki

	<b>NEOVASKÜLER GLOKOM +</b>	<b>NEOVASKÜLER GLOKOM -</b>	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>CYBERKNİFE</b>	20 (% 13)	135 (% 87)	155 (% 100)	<b>P= 0.003</b>
<b>RADYOAKTİF PLAK</b>	15 (% 24)	46 (% 76)	61(% 100)	
<b>STEREOTAKTİK</b>	6 (% 32)	13 (% 68)	19(% 100)	

En az metastaz oranı TTT uygulanan hasta grubunda görülürken, en çok metastaz oranı stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.002$ ) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20 Tedavi seçeneği metastaz ilişkisi

	<b>METASTAZ</b> +	<b>METASTAZ</b> -	<b>TOPLAM</b>	<b>p DEĞERİ</b>
<b>CYBERKNİFE</b>	8 (% 5)	147 (% 95)	155 (%100)	<b>p = 0.002</b>
<b>RADYOAKTİF PLAK</b>	3 (% 5)	58 (% 95)	61 (%100)	
<b>STEREOTAKTİK</b>	6 (% 32)	13 (% 68)	19 (%100)	
<b>TTT</b>	1 (% 1.5)	72 (% 98.5)	73 (%100)	
<b>ENÜKLEASYON</b>	23 (% 12)	171 (% 88)	195 (%100)	

## 5. TARTIŞMA

KMM tedavisinde son yıllara kadar enükleasyon tek tedavi seçeneği iken günümüzde gözün ve mevcut olan görmenin korunması için alternatif radyoterapi seçenekleri de tercih edilmektedir. Seçilmiş vakalarda plak ya da yüklü partikül radyoterapi, stereotaktik radyoterapi veya gamma knife radyocerrahisi uygulanabilmektedir. Küçük tümörlerde ise transpupiller termoterapi tercih edilmektedir (2, 5 , 31, 35).

Mclean ve ark. üveal melanom nedeniyle enükleasyon uygulanan 2055 olgunun geriye dönük analizinde 10 yılda COMS 2 grubunda sağ kalım oranı %81, COMS 3 grubunda sağ kalım oranı %35 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ortalama takip süresi 68.2 ay olup COMS 2 grubunda sağ kalım oranını %96, COMS 3 grubunda sağ kalım oranı % 85 olarak saptanmıştır. Literatürde küçük koroidal tümörlü 256 göze TTT tedavisinin uygulandığı en geniş çalışma grubunda, tümör kontrol oranı %91, tümör rekürrensi ortalama 22 ay sonra %9 olarak belirtilirken, enükleasyon oranının %1 olduğu bildirilmektedir (46). Diğer çalışmalarda tümör regresyon oranı %76-87.5 arasında değişmektedir (48). Tümör rekürrensi en yüksek oranda PAN ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilirken (%45), diğer çalışmalardaki rekürrens oranları %9-24 arasında değişmektedir (40, 47, 48). Bizim çalışmamızda hastaların takip süresi 94.1 ay olup hastaların 1. yılın sonunda %93'ünde tedaviye cevap alınırken, hastaların takipleri süresince %78'inde tedavi sonrası nüks gelişmiştir. Hastaların %20'sine 4 veya daha fazla TTT uygulanmıştır.

TTT başarısızlığında, tedaviye dirençli komplikasyon varlığında, intra ya da ekstraskleral tümör yayılımında enükleasyon uygulanmakta ve bu oran Shields ve ark., çalışmasında %1 (46), Aaberg ve ark., çalışmasında %8.8 (47) olarak belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda 10 (%14) hastaya enükleasyon uygulanmış olup, 1 hastada metastaza bağlı ölüm gelişmiştir. Çalışmalarda tümöre bağlı moratalite oranı karaciğer metastazına bağlı olarak görülmekte ve bu oran %1-2 olarak bildirilmektedir (46, 47).

TTT sonrası görme keskinliği, komplikasyon gelişimine, tümörün arka kutupta, fovea veya optik sinire yerleşimine bağlı olarak değişmekte ve çalışmalarda



görme keskinliği (GK) 'nin 0.5 ve daha iyi olması %50, 0.1 ve altı ise %32 olarak belirtilmektedir (46, 47). GK'nin 0.5 ve daha iyi olması %50, 0.1 ve altı ise %32 olarak belirtilmektedir (46, 47). Bizim çalışmamızda görme keskinliği 'nin 0.5 ve daha iyi olması %33, 0.1 ve altı ise %44 olarak saptanmıştır.

COMS, I125 plak brakiterapi ya da enükleasyon ile tedavi edilen orta çaplı melanom hastalarının 5 yıllık sağkalımlarını karşılaştırmıştır. I125 plak brakiterapi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının (%82), enükleasyon uygulanan olgulardan farklı olmadığı (%81) bildirilmiştir. Plak brakiterapi ile 5 yıl ve daha fazla gözün korunma oranının %85 olduğu rapor edilmiştir. Tedaviden 5 yıl sonra, hastaların %37'sinde görmenin 20/200'den daha iyi olduğu bildirilmiştir (5, 37, 52)i COMS sonuçlarında, brakiterapi sonrası ilk 5 yılda enükleasyon oranı %12.5 (69 göz) olup, en sık neden olarak oküler ağrı bildirilmiştir (56).

Sagoo ve ark., yaptığı çalışmada, plak brakiterapi uygulanan 650 gözün 31 yıllık retrospektif analizinde tümör rekürrensi, metastaz ve melanoma bağlı ölüm oranı 5 yılda sırasıyla %14, %11 ve %4 iken 10 yılda, %21, %24 ve %9 olarak belirtilmiştir (57).

Bianciotto ve ark., plak brakiterapi uygulanan 3842 hastada, 5 yılda %5.8, 10 yılda %7 ve 15 yılda %7 oranında proliferatif radyasyon retinopatisi gelişimi olduğu ve bunun ortalama 32 ay (4-88) sonra görüldüğü bildirilirken, tedavi ile retinopatide %63 düzelme olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da, genç yaş, diabet varlığı, optik sinire ve foveaya yakın yerleşim ve yüksek doz artmış riskle orantılı bulunmuştur (60).

Bizim çalışmamızda plak brakiterapi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %95, enükleasyon oranının %23 olduğu görülmüştür. Hastaların tedavi sonrası %17'sinin görme keskinliğinin 0.1'den daha iyi olduğu görülmüştür. Tedavi sonucu hastaların %60'ında radyasyon retinopatisi, %18'inde neovasküler glokom geliştiği görülmüştür.

Leno ve ark yaptığı bir çalışmada proton radyoterapi ile tedavi edilen büyük

çaplı koroidal tümörlü 2569 hastada gözün korunma oranları, 5 yılda %88.9, 10 yılda %86.2, 15 yılda %83.7 iken, toplamda enükleasyon oranı %8.5 olarak bildirilmiştir (63).

Li ve ark. proton parçacık radyoterapi uygulanan 1204 hastanın geriye dönük çalışmasında 193 hastada (%16) metastaza bağlı ölüm görülürken ortalama yaşam süresi 7.9 yıl olarak belirtilmiştir. Metastaza bağlı ölüm oranı 5 yılda %12.8, 10 yılda %20.7 olduğu görülmüştür. Çalışmada tümörün bazal çapının en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir (64).

Literatürde partikül radyoterapi uygulanan peripapiller ve parapapiller melanomlu hastaların görme keskinliği, tedavi sonrası parmak sayma ve daha yüksek olanlar %40-50 arasında, 0.1 ve daha yüksek düzey ise %20 oranında belirtilmiştir (65, 66).

Gama kufe radyocerrahi ile tedavi edilen büyük koroidal melanomlu 100 hastada görme keskinliğinin tümör lokalizasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Midperiferik yerleşimli tümörlerin %71'inde görme keskinliği stabil iken, arka kutupta olan tümörlerin ancak %19'unda görme keskinliği stabil kalırken, silyer cisim yerleşimli tümörlerin hiçbirinde görme korunamamıştır (Ortalama radyasyon dozu 50Gy). Lokal tümör kontrol oranı %98, total enükleasyon oranı yılda %6.3 olarak rapor edilmiştir (80).

Bir başka çalışmada %60'ı posterior yerleşimli koroidal melanomlu 100 hastada, ort 40Gy GKR sonrası, 3 yılda lokal tümör kontrol oranı %98, enükleasyon oranı %10 (8 hasta NVG, 2 hasta rekürrens) olarak belirtilmiştir (82). Literatürde KMM tedavisinde GKR kullanılan çalışmaların analizinde tümör kontrol oranı %83 ile %100, survival oranı %80 ile %100uzak metastaz oranı %3.3 ile %15, rekürrens oranı %2ile %16 ve enükleasyon oranı ise %2 ile %15 arasında değişmektedir (76) .

Zehetmayer ve ark. çalışmasında, GKR ile tedavi sonrası radyasyona bağlı yeni asimetrik lens opasiteleri, sekonder glokom (GİB>21 mmHg ve/veya antiglokomatöz tedavi gerektiren), üveit, kirpik kaybı ve eksudatif retina dekolman

gelişiminde, tümör lokalizasyonun, yüksekliği ve hacminin, planlanan tedavi hacminin, total radyasyon dozunun ve hasta yaşının güçlü risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. 10 Gy/Fraksiyondan fazla yüksek radyasyon dozu, radyasyona bağlı üveit oluşumunda risk faktörü olarak bildirilmiştir (83).

40-80 Gy arası ortalama 50 Gy radyasyon dozu ile tedavi edilen KMM'li 22 hastanın ortalama 38 aylık izleminde hastaların %84'ünde radyasyon retinopatisi gelişirken bu hastaların %70'inde intraretinal hemoraji, %63'ünde maküler ödem ve kapiller nonperfüzyon, %52'inde sert eksudalar ve daha az sıklıkla mikroanevrizma, neovaskülarizasyon geliştiği açıklanmıştır. Radyasyon ile uyumlu retinal bulgularının 1-22 ay arasında görüldüğü açıklanmıştır. Çalışmada radyasyon dozu ve klinik bulgular arasında korrelasyon olmadığı bildirilmiştir (73). Langman ve ark. yaptığı çalışmada, tümörde büyümeyi önleyici radyasyon dozu 60-90Gy olarak bildirilirken, neovasküler glom gelişiminde risk faktörü, 50 Gy ve daha üstü dozlar ve siliyer cisme lokalize geniş tümör olması, optik nöropati gelişiminde ise 8 Gy ve daha fazla dozlar ve jukstapapiller melanomlar olarak bildirilirken neovasküler glom oranı %35, optik nöropati oranı %20 olarak belirtilmiştir (76).

Bizim çalışmamızda fraksiyone stereotaktik radyoterapi (cyberknife®) uygulanan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %97 olarak bulunmuştur fakat %3'lük hasta grubunda metastaz nedeniyle kemoterapi tedavisi almaktaydı. Enükleasyon oranının %14 olduğu görülmüştür. Hastaların tedavi sonrası %37'sinin görme keskinliğinin 0.1'den daha iyi olduğu görülmüştür. Hastaların %48'inde radyasyon retinopatisi, %13'inde neovasküler geliştiği görülmüştür.

Stereotaktik radyoterapi uygulanan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %78 olarak bulunmuştur, enükleasyon oranının %27 olduğu görülmüştür. Hastaların tedavi sonrası %37'sinin görme keskinliğinin 0.1'den daha iyi olduğu görülmüştür. Hastaların %47'sinde radyasyon retinopatisi, %32'sinde neovasküler geliştiği görülmüştür.

Bu çalışmada en az metastaz oranı TTT (%15) uygulanan hasta grubunda görülürken, en çok metastaz oranı stereotaktik radyoterapi (%32) uygulanan hasta

grubunda saptanmıştır. Bu da tümör metastazını tümörün küçük boyutlarda başladığı yönündeki görüşleri desteklemektedir.

## 6. SONUÇLAR

1. Enükleasyon uygulanan hasta grubunda tanı anındaki görme keskinliği ile metastaz arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

2. En çok metastazın saptandığı tümör histopatolojisinin epitelooid hücre tipi olduğu görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

3. Enükleasyon uygulanan hasta grubunda en çok metastazın tümör boyutunun büyük olduğu grup olan COMS 3 grubunda saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

4. Fraksiyone stereotaktik radyoterapi (Cyberknife®) uygulanan hasta grubunda, metastaz oranı ile tümör boyutu ve lokalizasyonu arasında ilişki saptanmamıştır.

5. TTT uygulanan hasta grubunda tümör boyutu küçüldükçe metastaz riskinin azaldığı görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıdır.

6. Stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda tanı anındaki görme keskinliği az olan hasta grubunda metastaz oranının daha yüksek ve anlamlı bir ilişki saptanmıştır istatistiksel olarak anlamlıdır.

7. Uygulanan tedavi seçeneği ve iki sıra görme kaybı açısından hastalar değerlendirildiğinde görme azalması en çok stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda, en az ise TTT uygulanan hasta grubunda elde edilmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

8. Uygulanan tedavi seçeneği ve göz korunumu açısından hastalar değerlendirildiğinde en çok enükleasyon uygulanan hasta grubu stereotaktik radyoterapi alan hasta grubunda, en az ise stereotaktik radyoterapi (cyberknife®) uygulanan hasta grubunda elde edilmiştir ve bu anlamlı bulunmamıştır.

9. TTT uygulanan hasta grubunda en çok tekrar tedavi gereksinimi saptanırken, en az ise stereotaktik radyoterapi (cyberknife®) uygulanan hasta grubunda bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak fark saptanmıştır.

10. Uygulanan tedavi seçeneği ve tedaviye bağlı neovasküler glokom gelişimi açısından hastalar değerlendirildiğinde en çok grubu stereotaktik radyoterapi alan hasta grubunda, en az ise stereotaktik radyoterapi (cyberknife®) uygulanan hasta grubunda elde edilmiştir ve bu anlamlı bulunmamıştır.

**11.** Uygulanan tedavi seçeneği ve tedaviye bağlı radyasyon retinopatisi gelişimi açısından hastalar değerlendirildiğinde, her tedavi grubunda hastaların yaklaşık yarısında radyasyon retinopatisi geliştiği görülmüş ve anlamlı olarak bulunmamıştır.

**12.** Uygulanan tedavi seçeneği ve metastaz açısından hastalar değerlendirildiğinde metastaz oranı en çok stereotaktik radyoterapi uygulanan hasta grubunda, en az ise TTT uygulanan hasta grubunda elde edilmiştir ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Seddon JM, Egan KM. Choroidal Melanoma: Retina; Fourth Edition Volume I, Ryan SJ, Hilton DR, Schachat AP. Elsevier Health Sciences 2005:663-71.
2. Toktaş ZO, Biçer A, Demirci G, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery yields good long-term outcomes for low-volume uveal melanomas without intraocular complications. *J Clin Neurosci* 2010;17:441-5.
3. Margo CE. The collaborative ocular melanoma study: An Overview. *Cancer Control* 2004;11:304-9.
4. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, et al. Gamma knife surgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2009;93:40-4.
5. Bell JD, Wilson MW. Choroidal Melanoma: Natural history and management Options. *Cancer Control* 2004;11:296-303.
6. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of slimeter- by- Milimeter in 8033 consecutive Eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127:989-98.
7. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:285-95.
8. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Trichopoulos N. An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2007;105:54-60.
9. Singh A, Bergman L, Seregard S. Uveal Melanoma: epidemiologic aspect. *Ophthalmol Clin N. Am* 2005;18:75-84.
10. Char DH. Diagnosis of choroidal melanoma: Retina; fourth edition volume I, Ryan SJ, Hilton DR, Schachat AP. Elsevier Health Sciences 2005:647-62.

11. Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, et al. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, *Ophthalmology* 2008;115:1390-7.
12. Sobottka B, Kreissig I. Ultrasonography of metastases and melanomas of the choroid. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:164-7.
13. Atmaca LS, Batioğlu F, Atmaca P. Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:25-30.
14. Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:244-51.
15. Lane AM, Egan KM, Kim IK, et al. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. *Arch Ophthalmol* 2010;128:996-1000.
16. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal Nevus transformation into melanoma Analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(8):981-987
17. Shields CL, Demirci H, Materin MA, et al. Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2004;39:351-7.
18. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-61.
19. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases *Arch Ophthalmol* 2009;127:981-7.
20. Krause L, Bechrakis NE, Heinrich S, et al. Indocyanine green angiography and fluorescein angiography of malignant choroidal melanomas following proton beam irradiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:545-50.
21. Favilla I, McKenzie J, Barry W, et al. Measurement of choroidal melanomas: a comparison of methods. *Aust N Z J Ophthalmol* 1988;16:59-66.



22. Maeda T, Tateishi U, Suzuki S, et al. Magnetic resonance screening trial for hepatic metastasis in patients with locally controlled choroidal melanoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:282-6.
23. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:4651-9.
24. Dithmar S, Diaz CE, Grossniklaus HE. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. *Retina* 2000;20:76-9.
25. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, et al. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:285-95.
26. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, et al. Optic nerve invasion of uveal melanoma. *APMIS* 2007;115:1-16.
27. George S, Cooke CA, Mc Ginnity GF, et al. Treated choroidal melanoma with late metastases to the contralateral orbit. *Clin Med Pathol* 2009;3:5-8.
28. Singh AD, Shields JA, Shields CL, et al. Choroidal melanoma metastatic to the contralateral choroid. *Am J Ophthalmol* 2001;132:941-3.
29. Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM, et al. Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2010;20:511-6.
30. Finger PT, Kurli M, Reddy S, et al. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1270-4.
31. Shields JA. Introduction to management of posterior uveal melanoma: *Retina; Fourth Edition Volume I*, Ryan SJ, Hilton DR, Schachat AP. Elsevier Health Sciences 2005:683-700.
32. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, et al. Stereotatic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma knife. *Ophthalmology* 2000;107:1381-8.

33. Logani S, Helenowski TK, Thakrar H, et al. Gamma knife radiosurgery in the treatment of ocular melanoma. *Stereotact. Funct. Neurosurg* 1993;61:38-44.
34. Müllner K, Langmann G, Pendl G, et al. Echographic findings in uveal melanomas treated with the Leksell gamma knife. *Br J Ophthalmol* 1998;82:154-8.
35. Arun S, Tera K. The collaborative ocular melanoma study. *Ophthalmol Clin N. Am* 2005;18:129-42.
36. Munzenrider JE. Uveal melanomas. Conservation treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:389-402.
37. Robertson DM. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:161-70.
38. Hawkins BS. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol* 2004;138:936-51.
39. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol. Scand* 2004;82:517-25
40. Stoffelns BM. Primary transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol. Scand* 2002;80:25-31.
41. Journée-de Korver JG, Keunen JE. Thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:303-17.
42. Pilotto E, Vujosevic S, De Belvis V, et al. Long-term choroidal vascular changes after iodine brachytherapy versus transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:646-53.
43. Currie ZI, Rennie IG, Talbot JF. Retinal vascular changes associated with transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas. *Retina* 2000;20:620-6.

44. Midena E, Pilotto E, de Belvis V, et al. Choroidal vascular changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2003;110:2216-22.
45. De Potter P, Jamart J. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2003;110:406-14.
46. Shields CL, Shields JA, Perez N, et al. Primary transpupillary thermal therapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: Outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002;109:225-34.
47. Aaberg TM, Bergstrom CS, Hickner ZJ, et al. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92:741-6.
48. Win PH, Robertson DM, Buettner H, et al. Extended follow-up of small melanocytic choroidal tumors treated with transpupillary thermotherapy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:503-6.
49. Pan Y, Diddie K, Lim JJ. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol* 2008;92:747-50.
50. Zaldivar RA, Aaberg TM, Sternberg P, et al. Clinicopathologic findings in choroidal melanomas after failed transpupillary thermotherapy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:657-63.
51. Mashayekhi A, Shields CL, Lee SC, et al. Retinal break and rhegmatogenous retinal detachment after transpupillary thermotherapy as primary or adjunct treatment of choroidal melanoma. *Retina* 2008;28:274-81.
52. Nag S, Quivey J, Earle JD, et al. The American brachytherapy society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2003;56:544-55.

53. Bartlema YM, Oosteruis JA, Journée-de Korver JG, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 Years' Experience. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1370-3.
54. Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2002;120:933-40.
55. Harbour JW, Meredith TA, Thompson PA, et al. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology* 2003;110:2207-15.
56. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS Group). The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 2002;109:2197-206.
57. Sagoo MS, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011;118:402-7.
58. Puusaari I, Heikkonen J, Kvelä. Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3425-34.
59. Finger PT, Chin KJ, Yu GP. Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:608-15.
60. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, et al. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 2010;117:1005-12.
61. Jeanne Quiery, MD, Robert Takamiya MD, et al. Uveal melanoma: Textbook of radiation oncology: 2nd edition. Stephan Liebel; Publisher: Saunders 2004:1443-60.

62. Gragoudas ES, Marie Lane A. Uveal melanoma: proton beam irradiation. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:111-8.
63. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:867-80.
64. Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2003;121:68-72.
65. Kim IK, Lane AM, Egan KM, et al. Natural history of radiation papillopathy after proton beam irradiation of parapapillary melanoma. *Ophthalmology* 2010;117:1617-22.
66. Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Proton irradiation for peripapillary and parapapillary melanomas. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1127-30.
67. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, et al. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999;106:1571-8.
68. Daftari IK, Char DH, Verhey LJ, et al. Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:997-1010.
69. Dendale R, Lumbrose-Le RL, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results Of Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:780-7.
70. Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, et al. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. *Arch. Ophthalmol* 2000;118:773-8.
71. Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999;106:1579-87.

72. Peker S, Sengöz M. Gamma knife radiosurgery for treatment of pain. *Ağrı* 2007;19:11-15.
73. Haas A, Pinter O, Papaefthymiou G, et al. Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single-fraction gamma knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2002;109:909-13.
74. Muller K, Nowak PJ, de Pan C, et al. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:116-22.
75. Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, et al. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol* 2003;67:199-206.
76. Langman G, Pendl G, Müllner-Klaus, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas; an 8- year experience: *J. Neurosurg* 2000;93:184-8.
77. Cohen VML, Carter MJ, Kemeny A, et al. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. *Acta Ophthalmol. Scand* 2003;81:383-8.
78. Langmann G, Pendl G, Müllner K, et al. High-compared with low-dose radiosurgery for uveal melanomas. *J Neurosurg* 2002;97:640-3.
79. Thiel MJ, Mueller AJ et al., Three year results of stereotactic radiosurgery of large choroidal melanomas with the gamma knife: *Spektrum der Augenheilkunde* 2003;17:3.
80. Mueller AJ, Schaller U, Talies S, et al. Stereotactic radiosurgery using the Gamma Knife for large uveal melanomas. *Ophthalmologie* 2003;100:122-8.
81. Woodburn R, Danis R, Timmerman R, et al. Preliminary experience in the treatment of choroidal melanoma with gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2000;93:177-9.

82. Simonová G, Sahgal A, Krema H, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 2-year follow-up. *Can J Ophthalmol* 2009;44:61-5.
83. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol* 2000;55:135-44.
84. Emara K, Weisbrod DJ, Sahgal A, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:94-100.
85. Somani S, Sahgal A, Krema H, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 2-year follow-up. *Can J Ophthalmol* 2009;44:61-5.
86. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2009;93:40-4.
87. Zorlu F, Selek U, Kıratlı H. Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol*. 2009 :111-7.
88. Singh U, Kaushik S, Pandav SS, Dogra MR, Powari M, Das A, Hemachandra M et al. Papillary carcinoma thyroid presenting as a choroidal metastasis. Report of a case and brief review of literature. *Indian J Ophthalmol*. 2003;51:81-3.
89. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmol*. 2008; 115: 116–126.
90. Singh AD, Kaiser PK, Sears JE, Gupta M, Rundle PA, Rennie IG. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1414-8.

91. Tóth J. Clinical signs and differential diagnosis of iris melanoma. *Magy Onkol.* 2005;49:153-5, 158-9.
92. Jang J, Kaliki S, Eagle RC, Shields JA, Shields CL. Multicavitary ciliary body melanoma presenting as a cyst. *Oman J Ophthalmol.* 2013:48-50.
93. Richter MN, Bechrakis NE, Stoltenburg-Didinger G, Foerster MH. Transscleral resection of a ciliary body leiomyoma in a child: case report and review of the literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2003;241:953-7.
94. Scott CT, Holland GN, Glasgow BJ. Cavitation in ciliary body melanoma. *Am J Ophthalmol.* 1997;123:269-71.
95. Girkin CA, Goldberg I, Mansberger SL, Shields JA, Shields CL. Management of iris melanoma with secondary glaucoma. *J. Glaucoma.* 2002;11:71-74
96. Lumbroso-Le Rouic L, Delacroix S, Dendale R, et al. Proton beam therapy for iris melanomas. *Eye.* 2006;20:1300-1305.