

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**UVEA MELANOMLARINDA RUTENYUM-106 PLAK
RADYOTERAPİSİ**

Dr. Hale Elif AKMEŞE

**GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Kaan GÜNDÜZ**

**ANKARA
2005**

ÖNSÖZ

Erişkinlerde en sık görülen primer göz içi malign tümörü olan uvea melanomu metastaz ve ölüme neden olabildiği için tedavisi uzun yıllardır tartışılmaktadır. Bütün tümörlerde olduğu gibi erken tanı ve tedavi prognozda büyük önem taşımaktadır. Hastaların hem yaşam süresini hem de yaşam kalitesini arttırmak tedavinin esas hedefini oluşturmaktadır. Geçmişte en sık kullanılan tedavi yöntemi olan enükleasyonun göz dışı yayılımı arttırdığı düşüncesinden yola çıkarak göz koruyucu yöntemler gündeme gelmiştir. Göz koruyucu yöntemler arasında en sık kullanılan yöntem plak radyoterapidir. Yapılan araştırmalar sonucunda hastaların yaşam sürelerinde enükleasyon ve plak radyoterapi arasında bir fark olmadığı gözlenmiştir. Plak radyoterapi kliniğimizde Temmuz 2000 tarihinden beri uygulanmaktadır. Ru-106 plak radyoterapinin uvea melanomlarındaki etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmak için yaptığımız bu tez çalışmasının ileri dönemde uvea melanomlarının tedavi seçiminde önemli bir rolü olacağını düşünmekteyiz.

Bu tezin konusuyla ilgili kullanılan herhangi bir alet veya malzemenin üreticisiyle hiçbir finansal bağlantımız bulunmamaktadır.

Tez çalışmam sırasında bilgi, deneyim ve birikimlerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Kaan Gündüz'e yardımlarından dolayı teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği geçen değerli hocalarıma, uzmanlarıma, dostluk ve dayanışmaları için birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve hayatımın her aşamasında yanımda olan değerli aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Hale Elif Akmeşe

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Risk Faktörleri	2
2.1.1.Demografik Risk Faktörleri	2
2.1.2.Genetik Risk Faktörleri.....	3
2.1.3.Predispozan Faktörler	5
2.1.3.1.Uvea Nevüsü	5
2.1.3.2.Okülo(dermal) Melanositoz	5
2.1.3.3.Diğerleri.....	5
2.2.Sitolojik ve Histopatolojik Özellikler	6
2.3.Klinik Bulgular	7
2.3.1.İris Melanomu	7
2.3.2.Siliyer Cisim ve Koroid Melanomu	8
2.4.Tanı	9
2.5.Ayırıcı Tanı.....	11
2.6.Tedavi	12
2.6.1.Periodik Gözlem.....	13
2.6.2.Fotokoagulasyon	13
2.6.3.Transpupiller Termoterapi (TTT).....	14
2.6.4.Radyoterapi	14
2.6.4.1.Plak Radyoterapisi.....	14
2.6.4.2.Kombine Plak Radyoterapisi ve TTT.....	19
2.6.4.3.Yüklü Parçacık Radyoterapisi	20
2.6.4.4.Stereotaktik Radyoterapi	20

2.6.4.5.Eksternal Radyoterapi	21
2.6.5.Lokal Rezeksiyon	21
2.6.6.Endorezeksiyon	22
2.6.7.Enükleasyon	22
2.6.8.Orbital Egzanterasyon	23
2.6.9.Diatermi.....	23
2.6.10.Kriyoterapi.....	23
2.6.11.Fotodinamik Tedavi	23
2.6.12.Sistemik Metastaz Tedavisi.....	24
2.6.12.1.Kemoterapi	24
2.6.12.2.İmmunoterapi	24
2.6.12.3.Lokal Rezeksiyon.....	24
2.6.12.4.Palyatif Radyoterapi	24
2.7.Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması(COMS)	24
2.8.Metastaz	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1.Ru-106 Plak Radyoterapisi Uygulaması	27
3.2.Transpupiller Termoterapi (TTT) Uygulaması	28
3.3.Parsiyel Lameller Sklerouvektomi (PLSU) Uygulaması	29
3.4.Ru-106 Plak Radyoterapi Uygulama Endikasyonları	29
3.5.Ru-106 Plak Radyoterapisi ile Birlikte TTT Uygulama Endikasyonları	30
3.6.Ru-106 Plak Radyoterapisinin PLSU Sonrasında Uygulama Endikasyonları.....	30
4. BULGULAR	31
4.1.Grup 1	31
4.2.Grup 2.....	37
4.3.Grup 3	44
5. TARTIŞMA	46
5.1.Ru-106 Plak Radyoterapisi.....	47
5.2.Kombine Ru-106 Plak Radyoterapisi ve TTT.....	50
5.3.Ru-106 Plak Radyoterapisi ve PLSU	52

6.SONUÇLAR..... 53
ÖZET 54
SUMMARY..... 57
KAYNAKLAR..... 60
EK 1 68



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

A.B.D.	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Co-60	: Kobalt-60 radyoizotopu
COMS	: Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması
DM	: Diabetes Mellitus
Gy	: Gray
FA	: Flöresein Anjiografi
FAMM	: Ailesel Atipik Multiple Mole Sendromu
HT	: Hipertansiyon
I-192	: İridyum-192 radyoizotopu
I-125	: İyodine-125 radyoizotopu
LINAC	: Lineer akseleratör stereotaktik radyoterapi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
mm	: milimetre
mps	: Metreden parmak sayma
mW	: mili Watt
NF 1	: Nörofibromatozis tip-1
Pd-103	: Palladium-103
PLSU	: Parsiyel Lameller Sklerouvektomi
PPEH	: Persepsiyon+Projeksiyon+El Hareketleri
PCB	: Polychlorinated biphenyls
p³²	: Fosfor-32
PA	: Posterioanterior
rad	: radon
Ru-106	: Rutenyum-106 radyoizotopu
St	: Saat
TTT	: Transpupiller termoterapi
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1.	Değişik büyüklükte Ru-106 plak çeşitleri.	15
Şekil 2.2.	20 mm I-125 plağı. Altın plak içinde I-125 tohumları izleniyor (Jerry Shields'in izniyle).	15
Şekil 3.1a.	Jukstapapiller melanomlar için kullanılan çentikli (Notched) 20mm çapında Ru-106 plağı, 3.1b. Ru-106 plağın iç yüzü.....	28
Şekil 3.2.	PLSU sonrası plak uygulanması, 3.2a. Tümörün yeri cerrahi kalem ile işaretlendikten sonra %80-90 kalınlıkta skleral flep oluşturulması, 3.2b. Kalan sklera ve tümörün bulunduğu koroid tabakasının eksizyonu, 3.2c. Skleranın 8/0 virgin silk sütür ile kapatılması, 3.2d. Tümörün bulunduğu bölgeye plak radyoterapi uygulanması (Bertil Damato'nun "Ocular Tumours: Diagnosis and Treatment " adlı kitabından alınmıştır).	29
Şekil 4.1.	Gruplarda hastaların dağılımı	31
Şekil 4.2.	Grup 1'de cinsiyet dağılımı	31
Şekil 4.3.	Grup 1'de sistemik hastalıkların dağılımı	32
Şekil 4.4.	Grup 1'de tümör kalınlığındaki değişim	32
Şekil 4.5a.	7 mm kalınlığında koroid melanomu, 4.5b. Geç dönemde, flöresein anjiyografide (FA) tümördeki hiperflöresans izleniyor, 4.5c. B-mod ultrasonografide 7 mm kalınlığında koroid melanomu ve eksudatif retina dekolmanı izleniyor, 4.5d. Ru-106 plak radyoterapiden 17 ay sonra tümör total olarak regrese olmuş görülüyor, 4.5e. Geç dönem flöresein anjiyografide regrese tümör hiperflöresansında azalma izleniyor, 4.5f. B-mod ultrasonografide plak radyoterapi sonrası tümör kalınlığı 0.5 mm'ye indiği ve eksudatif retina dekolmanının kaybolduğu izleniyor.	33
Şekil 4.6a,b.	5 mm kalınlığında siliyokoroid melanomu, 4.6c. B-mod USG'de Ru-106 plak radyoterapi öncesi akustik olarak içi boş kitle	

izleniyor, 4.6d. Ru-106 plak radyoterapiden 6 ay sonra tümör kalınlığının 2 mm'ye indiği ve koroidal atrofi geliştiği izleniyor, 4.6e. B-mod USG'de Ru-106 plak radyoterapi sonrası tümör kalınlığının 2 mm'ye azaldığı ve kitlenin akustik olarak dolu olduğu izleniyor, 4.6f. Ru-106 plak radyoterapiden 30 ay sonra tümörde regresyon ve tümörün arka sınırında koroidal atrofi izleniyor.....	34
Şekil 4.7a. 5 mm kalınlığında jukstapapiller koroid melanomu, 4.7b. Ru-106 plak radyoterapiden 14 ay sonra tümörde gerileme ve tümör kalınlığı 2 mm olarak izleniyor, 4.7c. Plak radyoterapi sonrası gelişen papilla üstünde radyasyon retinopatisine bağlı yumuşak eksuda ve hemoraji izleniyor.....	35
Şekil 4.8a. Plak radyoterapi sonrası makula temporalinde atrofik koroid melanomu, radyasyon retinopatisi sonucu içi boş retina damarlarıve retina hemorajisi izleniyor, 4.8b. FA'da geç venöz fazda makula kapillerlerinde kırıklık (nonperfüzyon) ve makulada iskemi izleniyor.....	36
Şekil 4.9. Ru-106 plak radyoterapisi sonrası görülen komplikasyonların dağılımı.....	36
Şekil 4.10. Grup-1'de tedavi öncesinde ve son izlemde görme keskinliğindeki değişim	37
Şekil 4.11. Grup 2'de cinsiyet dağılımı	37
Şekil 4.12. Grup 2'de sistemik hastalıkların dağılımı	38
Şekil 4.13. Grup-2'de tümör kalınlığındaki değişim	38
Şekil 4.14a. 6 mm kalınlığında koroid melanomu, 4.14b. FA'da geç venöz fazda koroid melanomunda hiperflöresans izleniyor, 4.14c. Ru-106 plak radyoterapisinden 3 ay sonra tümörde gerilemenin başladığı görülüyor, 4.14d. FA'da geç venöz fazda plak radyoterapi sonrası tümör vaskülaritesinde azalma ve tümör etrafında pigment epitel atrofisi izleniyor, 4.14e. Kombine Ru-106 plak radyoterapi ve TTT	

- sonrası tümör regresyonu ve korioretinal atrofi izleniyor, **4.14f.** FA'da geç venöz fazda plak radyoterapi ve 3 seans TTT sonrası tümör üzerinde melanofajik pigment birikimine bağlı hipofloresans görünüm izleniyor 39
- Şekil 4.15a.** 8 mm kalınlığında koroid melanomu, **4.15b.** FA'da geç venöz fazda koroid melanomunda hiperflöresans izleniyor, **4.15c.** Plak radyoterapi sonrası gelişen eksudatif retina dekolmanı izleniyor, **4.15d.** Oral kortikosteroid tedavisi sonrası eksudatif retina dekolmanının tamamen kaybolduğu görülüyor 40
- Şekil 4.16a.** 4 mm kalınlığında koroid melanomu, **4.16b.** B-mod USG'de 4 mm kalınlığında tümör izleniyor, **4.16c.** Kombine plak radyoterapi ve 3 seans TTT sonrası tümörde atrofi ve tümör etrafında retinopatiye bağlı eksudatif birikim izleniyor, **4.16d.** 20 ay sonra makulada subretinal pigment dispersiyonu izleniyor, **4.16e.** FA'da geç venöz fazda optik disk etrafında ve makulada pigment dispersiyonuna bağlı hipoflöresans izleniyor, **4.16f.** 34 ay sonra vitreusa pigment dispersiyonu izleniyor, **4.16g.** Kombine plak radyoterapi ve 3 seans TTT sonrası total tümör regresyonu ve vitreusa dökülen hücresel debris izleniyor 41
- Şekil 4.17.** Kombine Ru-106 plak radyoterapisi ve TTT sonrası görülen komplikasyonların dağılımı 42
- Şekil 4.18.** Grup-2'de tedavi öncesinde ve son izlemde görme keskinliğindeki değişim 42
- Şekil 4.19a.** 4 mm kalınlığında jukstapapiller koroid melanomu, **4.19b.** Kombine plak radyoterapi ve TTT sonrası tümörde büyüme ve optik sinir invazyonu izleniyor. Bu olguya optik sinir invazyonu nedeniyle enükleasyon uygulandı 43
- Şekil 4.20a.** En geniş çapı 12 mm olan ve kalınlığı 2 mm olan difuz koroid melanomu, **4.20b.** TTT sonrası nüks nedeniyle Ru-106 plak radyoterapi uygulanan olguda, 30. ay izleminde göz içi tümör regresyonda iken proptozis gözlemlendi ve egzenterasyon uygulandı,

4.20c. T1 ağırlıklı orbita MRG görüntüsünde, tümörün vitreusa göre hiperintens orbita yayılımı izleniyor, **4.20d.** T2 ağırlıklı orbita MRG görüntüsünde orbitaya yayılan tümör, vitreusa göre hipointens olarak görülüyor.....43

Şekil 4.21a.İris köküne yayılmış siliyer cisim melanomu, **4.21b.** Lokal rezeksiyon sonrası 10 mm çapında siliyer cisim melanomu izleniyor, **4.21c.** PLSU sonrası iris defekti izleniyor, **4.21d.**Tümörün rezeke edildiği bölgeye Ru-106 plak yerleştirilmesi ...45

Şekil 4.22a. Siliyer cisim melanomu, **4.22b.** Lokal rezeksiyon sonrası görülen tümörün neden olduğu lenste çentiklenme ve bölgesel katarakt izleniyor, **4.22c.** Katarakt cerrahisi sonrası arka kamara lensi izleniyor.....45



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Arka uvea melanomlarının ayırıcı tanısı	11
Tablo 4.1. Grup-1’de tedavi öncesinde ve son izlemde görme keskinliklerinin dağılımı.....	36
Tablo 4.2. Grup 2’de tedavi öncesinde ve son izlemde görme keskinliklerinin dağılımı.....	42



1.GİRİŞ

Melanom, melanosit kökenli malign bir neoplazmdır. Çoğunlukla cilt kökenlidir. Nadiren göz, mukoza ve diğer dokulardan kaynaklanabilir (1). Beyaz ırkta, cilt melanomu insidansı, yılda 5-77/100.000 arasında değişmekte iken; oküler melanom insidansı, yılda 0.49-0.76/100.000 arasında görülmektedir. 65 yaşından sonra oküler melanom insidansı, yılda 2.5/100.000'e yükselmektedir. Tüm melanomların %5-13'ü primer oküler melanomdur. Oküler melanomların çoğu uvea melanomudur. Uvea melanomları koroid, siliyer cisim ve irisin oluşturduğu uvea tabakasındaki melanositlerden köken alır. Nadir olarak konjonktiva, episklara ve lakrimal kesede görülebilir (2). Uvea melanomu, en sık görülen primer malign göz içi tümörüdür. İnsidansı, yılda 6/1.000.000'dir (3-5).

Geçmişte, arka uvea melanomlarının tedavisinde kabul edilen tek tedavi seçeneği, etkilenen gözün enükleasyonu olmuştur (6). 1978'de Zimmerman ve arkadaşları tarafından enükleasyonun metastaz hızını arttırdığı ileri sürülmüştür (7). Diğer otoriteler ise, hemen hemen tüm arka uvea melanomları için enükleasyonun tartışmasız tek tedavi seçeneği olduğu fikrini sürdürmeye devam etmiştir. Bu tartışmadan sonra enükleasyona olan eğilim azalmış; göz koruyucu yöntem uygulama sıklığı giderek artmıştır (6).

Günümüzde, arka uvea melanomlarının tedavisinde pek çok seçenek bulunmaktadır: gözlem, enükleasyon, episkleral plak brakiterapi, yüklü parçacık radyasyonu, transpupiller termoterapi ve lokal rezeksiyon gibi (6). Bu tedaviler arasında en fazla yaygınlık kazanmış yöntem radyoterapidir. Radyoterapi, plak veya yüklü parçacık radyoterapisi şeklinde uygulanabilir. Ancak plak radyoterapi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (8).

Bu tezin amacı, uveal melanomların tedavisinde göz koruyucu yöntemlerden biri olan Rutenyum-106 (Ru-106) plak radyoterapisinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmektir.

2.GENEL BİLGİLER

Uvea melanomu, beyaz ırkta daha sık görülür. Birkaç ailevi olgunun bildirilmesine rağmen, genetik geçişi düşündüren bulgu yoktur. Uvea melanomu gelişmesinde en önemli predispozan etken okülodermal melanositozdur (9). Bunun yanında Ailesel Atipik Multiple Mole Sendromu (FAMM), Li-Fraumeni Sendromu ve Nörofibromatozis tip-1 (NF-1)'de görülme sıklığı artmaktadır. Bazı çevresel faktörlerin uvea melanomu gelişmesinde etkili olup olmadığı hala belirsizdir. Güneş ışığı, cilt melanomuna sebep olduğu için olası bir çevresel risk faktörü olarak düşünülmektedir. Ancak uvea melanomunda güneş ışığı ile bu şekilde bir ilişki bilinmemektedir (3).

Uvea melanomu iris, siliyer cisim veya koroidde ortaya çıkabilir. Tüm uvea melanomlarının %82'sini koroid melanomu, %10'unu siliyer cisim melanomu ve %8'ini iris melanomu oluşturmaktadır (10). Son yıllarda tanı yöntemlerinde gelişmeler olmasına ve yeni tedavi yöntemlerine rağmen metastaz riski azalmamıştır. Bu bağlamda, uvea melanomu ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmadaki en etkili yöntem tümör gelişimini önlemektir. Bu nedenle uvea melanomu gelişimi için risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir (3).

2.1. Risk Faktörleri

2.1.1.Demografik Risk Faktörleri:

Uvea melanomu çocuklarda nadir görülür. Pek çok seride ortalama tanı yaşı 55'tir. Diğer erişkin tümörlerinin aksine, uvea melanomu insidansı, her iki cinsiyet grubunda da 70 yaşından sonra azalmaktadır (3).

Geçmişte yapılan çalışmalarda erkeklerde biraz daha sık görüldüğü bildirilmesine rağmen son yıllarda yapılan çalışmalar, belirgin bir cinsiyet hakimiyetinin olmadığını göstermiştir (3, 11).

Uvea melanomu, beyaz ırkta daha sık görülmektedir. A.B.D.'de 3. Ulusal Kanser Araştırması'ndan alınan bilgilere göre beyaz ırk siyah ırka göre 8 kat daha fazla risk taşımaktadır (3).

Jensen 1963'te ilk defa uvea melanomlu olgularla kontrol grubunda iris rengini karşılaştırmıştır. 111 uvea melanomlu olgunun, 25 yaş üzerindeki kontrol grubuna göre yaklaşık olarak 3 kat daha fazla açık renk irise sahip olduklarını göstermiştir. Diğer bir çalışmada da açık renk irisi olan kişilerde, uvea melanomu gelişme riskinin arttığı bulunmuştur. Ancak silyer cisim ve koroid melanomları ile kontrol grubu kıyaslandığında iris renginde anlamlı bir fark bulunmamıştır (3).

Sosyoekonomik durum uvea melanomu görülme sıklığını etkilememektedir. Yapılan çalışmalarda uvea melanomlu olgular meslek gruplarına göre ayrıldığında, dağılımda bir fark görülmemiştir (3).

2.1.2. Genetik risk faktörleri:

İlk defa Silcock 1892'de anne ve kızında uvea melanomu olduğunu bildirerek, uvea melanomunun kalıtsal bir nedeni olabileceğini gündeme getirmiştir (12).

Cilt melanomu, olguların %10'unda kalıtsal olarak ortaya çıkar. Displastik nevüsü olan cilt melanomlu olguların aile bireylerinde cilt melanomu gelişme riski normal popülasyona göre birkaç yüz kat daha fazladır. Lynch ve arkadaşları tarafından bu kalıtsal melanom tipi Ailesel Atipik Multiple Mol (FAMM) Sendromu olarak isimlendirilmiştir (13). Primer olarak hem cilt hem de uvea melanomlu olguların bildirilmesi, bazılarında displastik nevüs olması ve aile bireylerinde de her iki melanom tipinin de görülmesi, cilt melanomu ile uvea melanomunun ortak bir kalıtsal temeli olduğunu düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada FAMM'li olgularda konjonktiva, iris ve koroid nevüslerinin daha fazla görüldüğü bulunmuştur. Ancak Taylor ve arkadaşları, oküler melanomlu olgularda displastik nevüs görülme oranını kontrol grubuna göre yüksek bulmamıştır (14). Greene ve arkadaşları, 13.841 cilt melanomlu olgunun kanser kayıt bilgilerini araştırmışlar ve sadece bir olguda oküler melanom saptamışlardır. Bu nedenle cilt melanomu ile oküler melanomun tesadüfen birlikte görüldüğü sonucuna varmışlardır (15).

Uvea melanomu ile en çok ilişkili kanser sendromu, Nörofibromatozis tip 1 (NF1) olarak bilinmektedir. NF1 geninin uvea melanomu patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. NF1 geni, uvea melanositleri gibi nöral krest kökenli hücrelerde Ras onkoproteinini sentezlenmesini engelleyerek hücre büyümesini kontrol eden nörofibromin proteinini kodlar. Bazı cilt melanomlarında, Lisch nodülleri adı verilen iriste uvea melanositlerinin hamartomatöz proliferasyonunda NF1 geni mutasyona uğramıştır. Bazı uvea melanomlarında 17. kromozomun uzun kolunda NF1 lokusunda anormallikler saptanmıştır. Foster ve arkadaşları, uvea melanomlarında NF1 lokusunda anormallik olup olmadığını anlamak için 38 primer uvea melanomlu olgularda ve normal uvea melanositlerinde NF1 genini incelemiştir ve uvea melanomu patogeneğinde NF1 gen mutasyonlarının rolü olabileceğini öne sürmüştür (16). Honavar ve arkadaşları ise nörofibromatozisli bir olguda iris melanomu saptamışlar ve yaptıkları literatür incelemesinde NF1 ile ilişkili sadece 18 uvea melanomlu olgunun rapor edildiğini bulmuşlar ve teorik olasılığa rağmen NF1 ile uvea melanomu arasındaki ilişkiyi gösteren güçlü bir delil olmadığı için tesadüfi olabileceği sonucuna varmışlardır (17).

1905'te Parsons ilk defa 4 generasyonda meme kanseri ile ilişkili uvea melanomu olan bir aile bildirmiştir. Bu aile, Li-Fraumeni sendromunun ilk örneklerinden biri olarak kabul edilmektedir. Jay ve arkadaşları bu ailenin saklanmış uvea melanomu örneklerini modern immunohistokimyasal ve moleküler biyoloji teknikleri ile incelemişler ve bir çok kanser ile ilişkili p53 geninde mutasyon saptamışlardır. Ancak 17. kromozomda yer alan p53 geninin uvea melanomu ile ilişkisini anlamak için ileri araştırmalara gerek vardır (18).

Uvea melanomunun patogeneindeki genetik temelin en önemli delili beyaz ırkta sık, siyah ırkta ise nadir görülmesidir (19). Uvea melanomunda en sık görülen gen değişiklikleri, 3. kromozomun monosomisi, 8. kromozomun artışı ve 6. kromozomun uzun kolunun kaybıdır. Bir çok araştırmacı 3. kromozom kaybının uvea melanomunda metastaz riskini arttırdığını göstermişlerdir (4). Bu kromozom değişiklikleri, cilt melanomunda görülen gen değişikliklerinden farklıdır. Cilt melanomunda, 1, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11 ve 15. kromozom anomalileri bildirilmiştir (19).

2.1.3.Predispozan Faktörler:

2.1.3.1.Uvea Nevüsü:

Cilt nevüsü, cilt melanomu için yüksek risk oluştururken; uvea nevüsü, uvea melanomu için düşük risk oluşturmaktadır. Ganley ve Comstock, 30 yaş üzerindeki popülasyonda ekvatorun arkasında koroid nevüs insidansını %3 olarak tahmin etmişlerdir (20). Nevüs ekvatorun önünde de olabileceği için koroid nevüsü prevalansı bildirilenden daha fazladır. Her yıl 5000 koroid nevüsünden sadece birinin melanoma dönüşeceği tahmin edilmektedir. Koroid nevüsü olan olgularda uvea melanom riski düşük olmasına rağmen normal popülasyona göre yüksektir. Koroid ve siliyer cisim melanomlu gözlerde iris nevüsünün daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Wilder, koroid melanomu nedeniyle enükle edilmiş gözler ile travma nedeniyle enükle edilmiş gözleri karşılaştırmış ve melanomlu gözlerde iris nevüsünün daha sık görüldüğünü bildirmiştir. Michelson ve Shields 50 koroid ve siliyer cisim melanomlu gözü incelemiş ve bu olguları aynı yaştaki 50 kataraktlı olgu ile iris nevüsü varlığı açısından karşılaştırmıştır. Bu çalışmada melanomlu gözlerde daha fazla iris nevüsü bulunsun da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (3).

2.1.3.2. Okülo(dermal) Melanositoz:

Uvea melanomu ile ilişkili en önemli hastalık oküler ve okülo(dermal) (Ota nevüsü) melanositozistir. Okülo(dermal) melanositozis, tipik olarak konjenital ve tek taraflıdır. Oküler melanositozis’de episklara ve uveada hiperpigmentasyon ve okülo(dermal) melanositozis’de orbita çevresindeki ciltte de hiperpigmentasyon mevcuttur. Okülo(dermal) melanositozis, uvea melanomu gelişiminde en önemli risk faktörüdür (3). Bilateral ve multifokal uvea melanomlu olgularda okülo(dermal) melanositoz mevcuttur (21).

2.1.3.3.Diğerleri:

Cilt melanomunun önemli nedenlerinden biri olan güneş ışığının, ortak hücresel köken (melanosit) nedeniyle uvea melanomu ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür (3). Ancak güneş ışığının uvea melanomu patogeneziindeki etkisi ile ilgili çalışmaların sonuçları tartışmalı ve yetersizdir (22).

Otozomal resesif geçiş gösteren ve cilt melanomunun oldukça sık görüldüğü bir hastalık olan Xeroderma pigmentozum, güneş ışığına karşı aşırı duyarlılık, ciltte erken yaşlanma ve birden fazla neoplazm ile karakterizedir. Ancak řu ana kadar uvea melanomu görülen xeroderma pigmentozumlu olgu bildirilmemiştir (3).

Cilt melanomu insidansı, ocuk doğurma yaşındaki kadınlarda artmaktadır. Bu durumdan hormonların sorumlu olabileceğı düşünölmüştür. Hamilelik sürecinde mevcut uvea melanomunda daha hızlı büyüme saptanmıştır. Bu durum hormonal etkilerle açıklanabilir (3).

İşyerlerinde kimyasal maddelere ve radyasyona maruziyet bazı nadir kanser türlerine neden olmaktadır. Uvea melanomunun etiyolojisinde de mesleki maruziyet olabileceğı düşünölmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalarda normal popölasyonla uvea melanomlu olgular arasında mesleki dağılım açısından bir fark bulunmamıştır. Bir çalışmada uvea melanomu ile ilişkili tek spesifik mesleki maruziyetin kaynak yapma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (23).

Metilkolantren (methylcholanthrene), N-2-fluorenylacetamide ve ethionine, radium ve nikel substölfid verilmesi sonrası laboratuvar hayvanlarında oköler melanom ve diğer göz tümörleri gelişmiştir. Polychlorinated biphenyls (PCBs)'e maruz kalmak cilt melanomu gelişimi ile ilişkili bulunurken uvea melanomu gelişimi ile ilişkili bulunmamıştır (3).

2.2.Sitolojik ve Histopatolojik Özellikler:

1931'de Callender uvea melanomu sınıflamasını sitolojik ve histopatolojik özelliklere göre yapmıştır. Callender uvea melanom hücrelerini 2 temel sitolojik gruba ayırmıştır: spindle ve epitelioid. Nökleer özelliklerine göre de spindle hücreleri 2 alt gruba ayırmıştır: spindle A ve spindle B. Spindle A grubunun nökleusu daha ince uzundur ve ince kromatin, belirsiz nökleolus içerir. Spindle B grubunun nökleusu ise daha kalın kromatin ve daha belirgin, eozinofilik nökleolus içeren daha dolgun bir yapıya sahiptir. Callender'in epitelioid hücreleri spindle hücrelerinden daha büyük ve daha pleomorfiktir. Birleşme özelliğinin olmaması epitelioid hücreler için tipiktir ve spindle hücrelerinden kolaylıkla ayrılmalarını sağlar. Epitelioid hücrelerin nökleusları spindle hücrelere göre daha geniş ve yuvarlaktır. Kromatin

daha kalın ve belirgindir. Nükleusun tam ortasında kromatin içermeyen geniş bir eozinofilik nükleolus bulunmaktadır. Mitotik aktivite, spindle hücrelerine göre epitelioid hücrelerde daha fazladır (10).

Bu hücre özelliklerine göre Callender ve arkadaşları, uvea melanomlarını 6 gruba ayırmışlardır. Bunların 4'ü sitolojik özelliklerine göre ayrılmıştır: spindle A tipi hücreler içeren tümörler; spindle B tipi hücreler içeren tümörler; epitelioid tip hücreler içeren tümörler ve mikst tip (hem epitelioid tip hem de spindle tip) hücre içeren tümörler olarak. Kalan 2 grup ise histolojik özelliklere göre ayrılmıştır: fasiküler tip ve diğer gruplara giremeyen nekrotik tip (10).

1951'de Wilder ve Paul, 1064 uvea melanomlu olgu ile yaptıkları çalışmada, en sık görülen uvea melanomu tipinin mikst tip ve 2. en sık görülenin ise spindle B tipi olduğunu göstermişlerdir. Spindle A, spindle B ve fasiküler tip uvea melanomlarının daha iyi bir prognoza sahip olduklarını, nekrotik, mikst ve epitelioid tiplerinin ise daha kötü prognoza sahip olduklarını bulmuşlardır (10).

Günümüzde modifiye Callender sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre uvea melanomları spindle B, epitelioid ve mikst olarak 3 tipe ayrılmaktadır. Spindle A tipi ise nevüs olarak kabul edilmektedir (24).

Hücre tipi dışında biyolojik özellik ve klinik prognozu belirleyen faktörler, mitotik figürlerin varlığı, tümöre yayılmış lenfositler ve makrofajlar, damar halkası varlığıdır (10).

2.3.Klinik Bulgular:

2.3.1.İris Melanomu:

İris melanomu tüm uvea melanomlarının %8'ini oluşturmaktadır. Küçük melanomları, iris nevusunu ve benzer lezyonlardan ayırmak klinik olarak zor olabilir. Malignansiye düşündürülen bulgular arasında ön kamara açısında tohumlanma, ekstraskleral yayılım, lezyonun büyük olması ve büyümenin saptanmış olması yer alır (25).

İris melanomları, amelanotikten koyu kahverengiye kadar değişen renkte olabilir. Yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ü irisin alt kısımlarında görülür. Nadiren, difuz büyüme özelliği

göstererek, tek taraflı akkiz hiperkromik heterokromi ve sekonder glokom sendromunu oluşturabilir. Bu tümörler genellikle histopatolojik olarak epitelioid tip özelliğindedir (25).

2.3.2.Siliyer Cisim ve Koroid Melanomu:

Siliyer cisim melanomları, tüm uvea melanomlarının %10'unu oluşturur. İris arkasında oluşmasından dolayı erken dönemde asemptomatiktir. Siliyer cisim melanomları pupil dilate edilmeden genellikle farkedilmez. Tanı konulduğunda genellikle oldukça büyümüştür. Siliyer cisimde görülen tümörlerin çoğu öncelikle periferik koroidden kaynaklanır ve daha sonra siliyer cisime yayılır. Bu tümörlerin öndeki yapılara yani iris köküne, aç yapılarına ve ön kamaraya invazyonu sık görülür (25).

Siliyer cisim melanomlarının başlangıç bulgusu tümörün olduğu kadranda genişlemiş episkleral damarlar (sentinel damarlar) olabilir. Daha sonra tümör büyüyerek bölgesel veya yaygın katarakt, lens subluksasyonu, sekonder glokom, retina dekolmanı, iris neovaskülarizasyonu oluşturabilir. Nadiren siliyer cisim melanomu difuz büyüme göstererek siliyer cismi 180-360 derece sarabilir. Bu tip siliyer cisim melanomuna 'ring melanomu' adı verilir (25). Koroidin difuz yayılan tümörleri gibi göz dışına yayılım görülebilir. Ekstraskleral yayılım genellikle skleradaki damar, sinir geçiş kanallarında olur. Siliyer cisim melanomunun ekstraoküler yayılımı ilk başvuru bulgusu olabilir (10).

Koroid melanomu uvea melanomlarının %82'sini oluşturur. Tipik olarak, kahverengi, yüzeyden kabarık, kubbe şeklinde kitle olarak ortaya çıkar. Pigmentasyon miktarı, amelanotikten koyu kahverengiye kadar değişen dereceldedir. Zamanla çoğu tümör Bruch membranını yırtarak mantar şeklini alır. Tümör yüzeyinde retina pigment epiteli seviyesinde turuncu renkte pigmentasyon alanları ve duyu retinanın seröz dekolmanı görülebilir. Aşırı retina dekolmanı olursa, lens-iris diyaframı öne doğru yer değiştirir ve sekonder aç kapanması glokomu oluşturabilir. Bazı gözlerde iris neovaskülarizasyonu ve kendiliğinden subretinal

hemoraji görülebilir. Vitreus hemorajisi sadece Bruch membranını yırtan tümörlerde görülür (25).

Difuz koroid melanomu koroidde lateral olarak büyür ve fazla kalınlık oluşturmaz. Daha agresif bir seyri vardır; skleraya yayılabilir ve göz dışı kitle oluşturur (10).

2.4.Tanı:

Tüm uvea melanomlarının klinik değerlendirmesini yaparken ayrıntılı hikaye alınmalı, oftalmoskopik muayene yapılmalı ve tanıya ulaşmak için gerekli tetkikler seçilmelidir. Uygun tetkiklerle, melanositik tümörlerin %95'ten fazlasına doğru tanı koyulmaktadır (25).

İndirekt oftalmoskopi, tümörü görüntülemeye hala altın standarttır. Tümörün bazal çapı ve apikal yüksekliğinin değerlendirilmesinde oldukça yardımcıdır. Ancak fundus aydınlanmıyorsa diğer tetkiklerden yararlanılır (25).

Biyomikroskopi eşliğinde gonyoskopi ile siliyer cisim tümörlerinin ön kamaraya uzanımları, Goldmann ve diğer geniş açı lensleri ile arka fundus lezyonları, retina dekolmanı, turuncu pigmentasyon, Bruch membran yırtığı, retina içi tümör yayılımı, vitreus tutulumu ve 3 aynalı kontakt lens ile periferik fundus lezyonları değerlendirilebilir (25).

Transilluminasyon, şüpheli siliyer cisim veya koroid melanomlarının değerlendirilmesinde yardımcıdır. Lezyonun pigmentasyon derecesini ve ön yerleşimli tümörlerin bazal çapını belirlemede önemlidir. Cerrahi sırasında lezyon sınırlarını belirlemede kullanılır (25).

Fundus fotografisi, çoğu periferik yerleşimli lezyonların görüntülenmesinde etkili olmasa da, tümörün başlangıç klinik görünümünün kaydedilmesinde oldukça önemli rol oynar. Takiplerde lezyonun oftalmoskopik görünümündeki değişikliklerin kaydedilmesinde oldukça değerlidir (25).

Flöresein anjiyografi, tümörü besleyen damar ve aynı zamanda lezyonun koroidden mi yoksa retinadan mı kaynaklandığı hakkında bilgi verir. Koroid melanomu için spesifik bir görünüm olmamasına rağmen melanomların

pseudomelanomlardan ayrılmasına yardımcı olabilir. Kural olarak çoğu melanom, geç arteriyel ve erken venöz fazda hiperflöresans, geç venöz ve tekrar dolaşım fazlarında hiperflöresansta artış ve geç hiperflöresans gösterir. Küçük koroid melanomlarında nokta şeklinde hiperflöresans tipiktir ancak patognomonik değildir. Büyük melanomlarda (özellikle Bruch membranını yırtan tümörler) karakteristik olarak aynı anda hem koroidal hem de retinal damarların görülmesine bağlı olarak çift dolaşım görülür (25).

Ultrasonografi, koroid ve siliyer cisim melanomlarının değerlendirilmesinde en önemli yöntemdir. A- mod ultrasonografide melanom tipik olarak düşük-orta şiddette iç reflektivite gösterir. B-mod ultrasonografide akustik olarak boş, kubbe veya mantar şeklinde koroid kitlesi görülür. Büyük melanomlarda koroid ekskavasyonu görülebilir. Opak ortam olduğunda lezyonun büyüklüğü, yerleşimi ve retina dekolmanı varlığı hakkında bilgi verir. Uvea melanomunun ekstraskleral yayılımının tanısında ultrasonografi oldukça önemlidir. Ayrıca tedavi sonrası tümör kalınlığındaki değişimin izleminde kullanılan en önemli tetkiktir (25,26). Ultrasonografik biyomikroskopi, ön segment yapılarının en iyi şekilde değerlendirilmesini sağlar (25).

Bilgisayarlı tomografinin (BT) tümör boyutunu değerlendirmede ve ayırıcı tanıda ultrasonografiye üstünlüğü yoktur. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), atipik vasküler lezyonların melanositik tümörlerden ayrımında yardımcıdır. T1 ağırlıklı görüntülerde pigmente uvea melanomu vitreusa göre daha hiperintendir. T2 ağırlıklı görüntülerde ise vitreusa göre daha hipointendir. Tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde belirgin gadolinium tutulumu görülür (25,26).

Radyoaktif fosfor (P^{32}) alımı, daha önceleri en değerli tanı yöntemlerinden biri olarak kullanılırdı. Ancak günümüzde daha az girişimsel yöntemlerle tanı konulduğu için pek kullanılmamaktadır (26).

Tanı koyulamayan uvea melanomlarında ise transvitreal ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılabilir. Tümör üzerinde retina dekolmanı yoksa transvitreal pars plana yolu kullanılır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin iğne yolunda tümör yayılımına sebep olduğuna dair tartışmalar olmasına rağmen oküler dokulara transvitreal yaklaşım güvenilir bir yöntem olarak görülmektedir. Ancak retina dekolmanı

olanlarda sklerotomi ile insizyonel biyopsi yaklaşımı daha uygun olur. Kitle üzerinde skleral flep oluşturulur ve biyopsi alınır. Ekstraoküler dokulara yayılma riski nedeniyle malign tümör olan olgularda 8/0 kalıcı sütürle kapatıldıktan sonra tanı konar konmaz ya enükleasyon ya da plak radyoterapi uygulanmalıdır (26).

2.5.Ayırıcı Tanı:

İris melanomunun ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken lezyonlar arasında iris nevu, primer iris kisti (pigment epitelial ve stromal), esansiyel iris atrofisi, iris yabancı cismi, periferik ön sineşi, iris metastatik karsinomu, afakik iris kisti, diğer iris atrofileri, pigment epitel atrofisi ve migrasyonu, juvenil ksantogranülomu, medulloepitelioma yer alır (25).

Arka uvea melanomlarının ayırıcı tanısında en sık karşılaşılan lezyonlar Tablo 2.1’de özetlenmiştir (27).

Tablo 2.1. Arka uvea melanomlarının ayırıcı tanısı

Pigmentli lezyonlar	Pigmentsiz lezyonlar
Koroid nevüsü	Amelanotik koroid nevüsü
Metastatik melanom	Metastatik karsinom
Subretinal hemoraji	Sınırlı koroid hemanjiomu
Yaşa bağlı makula dejeneresansı	Arka sklerit
Makroanevrizma	Korioretinal granulom
Akkiz retina hemanjiomu	Koroid osteomu
Retinal kavernöz hemanjiom	Neurilemoma
Melanositom	Leiomyom
Retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi	
Retina pigment epitelinin reaktif hiperplazisi	
Retina pigment epitelinin kombine hamartomu	
Retina pigment epitelinin adenomu	
Retina pigment epitelinin adenokarsinomu	
Koroid dekolmanı	
Uveal efüzyon sendromu	

Rennie ve arkadaşları, 1985 ile 1999 yılları arasında pseudomelanom tanısı alan lezyonları araştırmışlardır. Bu lezyonların büyük çoğunluğu (%58.3) belirlenemeyen melanositik lezyon olarak isimlendirilmiştir. Belirlenemeyen

melanositik lezyon hem benign nevüs hem de melanom kategorisine tam olarak girmeyen lezyonlar olarak tanımlanmıştır. Diğer pseudomelanomların %12.4'ünü koroid nevüsü, %8.7'sini koroid hemanjiomu, %6.5'ini diskiform skar, %4.6'sını koroid metastazı, %5'ini konjenital retina pigment epitel hipertrofisi ve kalan %5'lik kısmı diğer lezyonlar oluşturmaktadır (28).

2.6.Tedavi:

Yıllarca, arka uvea melanomunun geleneksel tedavisi tanı konulur konulmaz etkilenen gözün enükleasyonu olmuştur. Zamanla bazı otörler tarafından enükleasyonun metastazı önlemediği, aksine arttırdığı düşüncesi savunulmuştur. Diğer otörler ise, erken enükleasyonun tedavi için en iyi seçenek olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu tartışma sonunda daha konservatif yöntemler gündeme gelmiş ve enükleasyona göre daha çok uygulanmaya başlanmıştır. Tümörün büyüklüğüne ve yayılımına göre periodik gözlem, fotokoagulasyon, radyoterapi, lokal rezeksiyon ve diğer göz koruyucu tedaviler tercih edilmeye başlanmıştır (8).

Tümör büyük, sekonder glokom mevcut ve görme ümidi olmayan gözlerde kabul edilen tedavi seçeneği enükleasyondur. Ancak görme ümidi olan küçük, orta ve bazı büyük uvea melanomlu gözlerde göz koruyucu tedaviler önerilmekte ve tedavi seçimi, klinik duruma bağlı olmaktadır. Küçük lezyonlarda ise, büyümenin gözlenmesi standart tedavi yaklaşımı olmaktadır. Ancak küçük pigmentli lezyonların yayılımı için risk faktörlerinin belirlenmesi, hangi küçük tümörlerin izlenmesi gerektiği konusunda ıstık tutmaktadır. Büyümenin gözlenmesi metastaz için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olduğundan bazı otörler, büyüme ve metastaz için risk faktörü taşıyan tümörlerde gözlem yerine erken tedaviyi savunmaktadır (6).

Hangi boyuttaki tümörün metastaz yapacağı belli değildir. Yapılan klinik çalışmalarda 1 mm kalınlığındaki tümörlerin bile metastaz yaptığı görülmüştür. Tümör büyümesi ve metastaz ile ilişkili olarak yapılan çalışmalarda, Eskelin ve arkadaşları metastaz olduğunda ortalama melanom hacminin 7 mm³ olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu durumda taban çapı 3 mm ve kalınlığı 1.5 mm olan tümörlerin metastaz yapma aşamasında olduğu ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla koroid nevüsüyle karışabilen küçük tümörler bile metastaz yapabilmektedir. Büyüme riski

taşıyan küçük melanomlarının tanımlanması önemlidir. Shields ve arkadaşları bu amaçla “TFSOM” baş harflerinden oluşan risk faktörleri sınıflamasını tanımlamışlardır (29).

T → 2 mm’den daha kalın tümörler

F → subretinal sıvı varlığı

S → görme semptomları varlığı

O → turuncu pigment içermesi

M → optik diske tümör kenarının değmesi

Yukarıdaki faktörlerden hiçbirini içermeyen tümörlerin 5 yılda büyüme riski %3’tür ve çoğunlukla koroid nevüslerini gösterir. Bir faktör içeren tümörlerin büyüme riski 5 yılda %38 ve 2 veya daha fazla faktör içeren tümörlerin büyüme riski 5 yılda %50’den fazladır. Bu yüzden 2 veya daha fazla faktör içeren tümörler mutlaka tedavi edilmelidir. Görme semptomlarının olması, tümörün optik diske dokunması, tümörün 1 mm’den büyük olması ve tümörde büyüme saptanması gibi faktörlerden birinin olması durumunda 5 yılda metastaz riski %8, bu faktörlerden ikisinin olması durumunda 5 yılda metastaz riski %12, bu faktörlerden 3’ünün olması durumunda 5 yılda metastaz riski %17 ve bu faktörlerin hepsinin olması durumunda ise 5 yılda metastaz riski %25 olmaktadır (30,31).

2.6.1.Periodik Gözlem:

Kalınlığı 2 mm’den küçük, asemptomatik, büyüme göstermeyen uykuda (dormant) melanomlar periodik olarak gözlenebilir. Ancak büyüme için 2 veya daha fazla risk faktörü taşıyan tümörler, büyüme beklenmeden hemen konservatif yöntemlerle tedavi edilmelidir (32).

2.6.2.Fotokoagulasyon:

İlk defa 1952’de Meyer-Schwickerath tarafından koroid melanom tedavisinde kullanılmıştır. Daha sonra seçilmiş küçük koroid tümörlerinin tedavisinde popüler olmuştur. Başlangıçta xenon fotokoagulasyon uygulanıyordu. Daha sonra yerini argon laser fotokoagulasyon aldı. Xenon fotokoagulasyon daha iyi tümör kontrolü

sağlamasına rağmen daha çok komplikasyona neden oluyordu. Günümüzde seçilmiş küçük koroid tümörlerinin özellikle 3 mm'den daha az kalın ve foveoladan 3 mm'den fazla uzaklıktaki melanomların tedavisinde artık argon laser fotokoagülasyonun yerini transpupiller termoterapi almıştır (26,32).

2.6.3.Transpupiller Termoterapi:

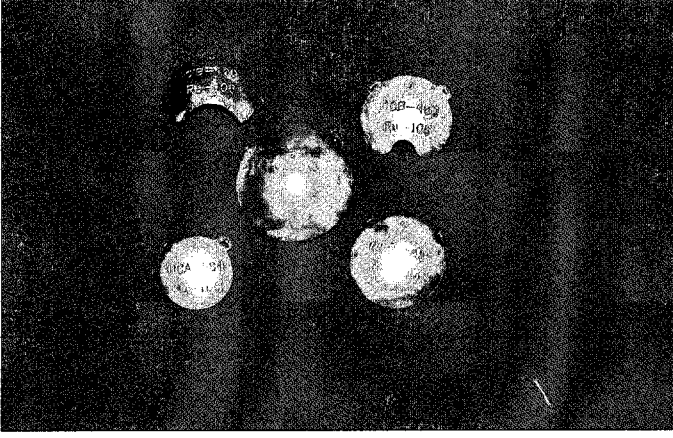
Seçilmiş küçük ve orta boyutlardaki koroid melanomlarının tedavisinde sık kullanılan bir yöntemdir. Bu teknik ile infrared radyasyon modifiye diod laser sistemini kullanarak tümöre ısı verilerek tümör nekrozuna neden olmaktadır. TTT, tipik olarak 3 seansta uygulanır. Tedavi tamamlandığında tümör yerinde atrofik korioretinal skar oluşur. Seçilen olgularda tümör kontrolünün %90'dan fazla olduğu bildirilmiştir (32). Ancak Shields ve arkadaşları TTT'den 3 yıl sonra tümör nüksünün %22'ye çıktığını bildirmiştir. Dolayısıyla uzun dönem takiplerin yapılması gereklidir (33).

TTT için uygun olan tümörler, 3 mm'den küçük, pigmentli, subretinal sıvı içermeyen veya çok az içeren, makula bölgesinin dışında olan ve optik diske dokunmayan tümörlerdir. Optik diskteki tümörlerde nüks daha fazla görülmektedir. Bu yüzden en iyi kombine plak radyoterapi ve TTT ile tedavi edilir. TTT ile tedavi edilen tümörler uzun dönem takip edilmelidir. Geç dönemde nüks ve ekstraskleral yayılım görülebilir. Günümüzde TTT, sıklıkla plak radyoterapi ile kombine uygulanmaktadır (32).

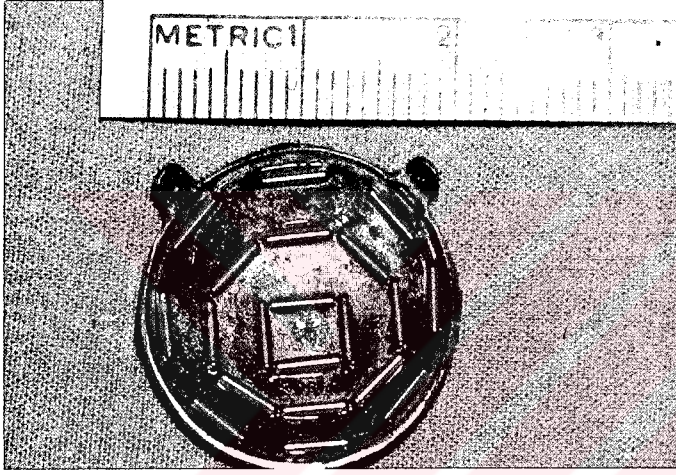
2.6.4.Radyoterapi:

2.6.4.1.Plak Radyoterapisi:

Günümüzde radyoterapi arka uvea melanomlarında en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Radyoterapinin de en sık kullanılan şekli radyoaktif plağın episkleral uygulanması şeklindedir. Radyoaktif plak olarak Co-60, Ru-106, I-125, Ir-192, Pd-103 gibi bir çok izotop kullanılmıştır (32) (Şekil 2.1, 2.2).



Şekil 2.1. Değişik büyüklükte Ru-106 plak çeşitleri.



Şekil 2.2. 20 mm I-125 plağı. Altın plak içinde I-125 tohumları izleniyor (Jerry Shields'in izniyle).

Uvea melanomlarında radyasyon tedavisi, ilk defa 1920'li yılların geç dönemlerinde Londra'da başlamıştır. O zamanlarda radyoterapi daha ilkel şartlarda uygulanmakta idi ve teleterapi teknikleri henüz kullanıma girmemişti. 1937'de Saint Bartholomew Hastanesi Radyoterapi Bölümü tarafından megavoltaj tekniklerinin tüm dünyaya tanıtılmasıyla, ortovoltaj x-ışını tedavi teknikleri kullanıma girmiştir. Melanom için ilk başarılı radyoterapi, 18 Şubat 1929'da Saint Bartholomew Hastanesi'nde Robert Foster Moore tarafından göz içindeki melanoma radon tohumları yerleştirilerek uygulanmıştır. Bu tohumlar göz yüzeyine yerleştirilmekte ve daha sonra çıkarılmaktaydı. Stallard ve arkadaşları, Co-60 radyoaktif plağını kullanıma sokmuştur. 1966 yılında Stallard, bu metod için uygun tümör seçimi kriterlerini belirlemek için 100 melanomlu olgu ile yaptığı çalışmada, 69 olguda başarılı tümör gerilemesi elde edildiğini bildirmiştir (34).

Augsburger ve arkadaşlarının 1976 ve 1982 yılları arasında 436 arka uvea melanomlu olgu ile yaptıkları çalışmada, Co-60 plak radyoterapi ile enükleasyon karşılaştırılmış ve yaşam beklentileri açısından aralarında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur (35).

Cruess ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, 100 uvea melanomlu olguya Co-60 plak radyoterapisi uygulamışlar ve olguların %96'sında tümör gerilemesi saptamışlardır (36). Cruess ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise Co-60 plak radyoterapi ile tedavi edilen 77 gözün tedaviden 3,5 yıl sonra %70'inin görme keskinliği 20/200'den daha iyi ve %62'sinin 20/50'den daha iyi olduğu bulunmuştur (37).

Yüksek enerjili kobalt plaklarının radyasyona bağlı normal komşu dokulardaki yan etkileri, rutenyum-106 ve iodine -125 gibi düşük enerjili plakların gelişmesine neden olmuştur (34). Lommatzsch, episkleral Ru-106 plak tedavisini popüler hale getirmiştir ve bu tedavi ile başarılı sonuçlar bildirmiştir. 1964 ile 1980 yılları arasında 205 hastayı Ru-106 plak radyoterapisi ile tedavi etmiş ve enükleasyon uygulanan gözlere göre yaşam beklentisinin Ru-106 plak radyoterapi ile daha fazla olduğunu ileri sürmüştür. Bu çalışmada olguların %64.4'ünde başarılı tümör kontrolü sağlanmıştır. Olguların %17.6'sında enükleasyon yapılmıştır. 21 olgu, metastaz nedeniyle ölmüştür ve olguların %25.8'inde görme keskinliği 0.5 ile tam arasında korunmuştur (38). Lommatzsch ve arkadaşlarının Ru-106 plak radyoterapisinin uvea melanomlarında uzun dönemdeki etkisini incelediği bir diğer araştırmada ise, 141 uvea melanomlu göze Ru-106 plak radyoterapi uygulanmıştır. Fovea veya optik diske 3 mm'den daha yakın olan 24 uvea melanomlu göze (%17.0) brakiterapi sonrası xenon ark fotokoagulasyon uygulanmıştır. Tümör gerilemesi olmayan veya nüks görülen 17 göze (%12.1) brakiterapi tekrarı yapılmış. Lokal tümör kontrolü olguların %63.8'inde sağlanmıştır. 10 yılda olguların %62.8'inde görme keskinliği 20/200 veya altına düşmüştür. Metastaza bağlı ölüm olguların %56.4'ünde görülmüştür (39).

Kaiserman ve arkadaşları da, arka uvea melanomu olan 147 hastaya, Ru-106 plak radyoterapisi uygulamıştır ve olguların %96.6'sında brakiterapi sonrası tümörde gerileme görülmüştür (40).

Sia ve arkadaşlarının I-125 plak radyoterapisi ile yaptıkları 50 hastanın dahil edildiği çalışmada ise, olguların 7'sinde lokal tümör kontrolü sağlanamaması ve 5 olguda tedaviye bağlı komplikasyon nedeniyle enükleasyon yapılmıştır. Çalışma sonucunda plak radyoterapi ile lokal tümör kontrolü olguların %86'sında sağlanmıştır ve tedavi sonunda olguların %63'ünde görme keskinliği 6/60 ve üzerinde olduğu bildirilmiştir. Ortalama 39.5 aylık izlem süresinde 5 olguda (%10.2) metastaz ve buna bağlı ölüm görülmüştür (41).

Quivey ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada, yüksek yoğunlukta I-125 ile tümör kontrolünün iyi olmasına rağmen oküler morbiditeyi arttırdığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada lokal tümör kontrolü %91.7 olguda sağlanmış, görme keskinliği tedavi öncesi olguların %92'sinde 20/200 ve üzerinde iken tedavi sonrası olguların %58'inde 20/200 ve üzerinde olmuştur. 5 yılda metastaz insidansı ise %12 olarak bulunmuştur (42).

Packer ve arkadaşları ise I-125 ile uzun dönemde yaptıkları çalışmada 65 uvea melanomlu olguda lokal rekürens oranını ortalama 64.9 aylık takipte %7.8 olarak bulmuşlardır. Olguların %17.2'sinde tümör büyümesi veya neovasküler glokom gelişmesi nedeniyle enükleasyon yapılmıştır. Uzun dönemli takiplerde radyasyon komplikasyonlarının arttığını bildirmişlerdir (43).

Hungerford ve arkadaşlarının Ru-106 ve I-125 plak radyoterapisini karşılaştırmak için yaptıkları çalışmada 5mm'ye kadar tümör kalınlığı olan 106 olgu Ru-106 plak radyoterapisi ile ve 8 mm'ye kadar tümör kalınlığı olan 90 olgu I-125 ile tedavi edilmiştir. Çalışma sonucunda ortalama 3 yıllık takipte, I-125 ile daha iyi tümör kontrolü sağlandığı ancak Ru-106 ile görmenin daha çok korunduğu saptanmıştır. Daha az penetransı olan β ışın yayıcısı olması nedeniyle Ru-106 ile daha az tümör kontrolü sağlandığı ileri sürülmüştür. Tümör kontrolünü arttırmak için daha geniş plaklar (20 mm) ve tümör kalınlığına göre doz değişikliği yapılmış ve lokal tümör kontrolünün I-125 ile sağlanan tümör kontrol oranına benzer oranda olduğu bulunmuştur (Ru-106 ile %86; I-125 ile %95) ve daha az görme yan etkisine neden olduğu için tercih edilmiştir (34).

Finger ve arkadaşlarının palladium-103 (Pd-103) ile yaptıkları çalışmada, Pd-103 ile doz dağılımının, I-125'e göre daha iyi olduğunu, olguların çoğunda tümör

gerilemesine neden olduğunu ve tolere edilebilen komplikasyonlarla fonksiyonel görmenin korunduğunu bildirmişlerdir (44).

Yapılan pek çok çalışmada ciddi komplikasyon insidansının çok düşük olduğu bulunmuş ve hastalar tedavi sonrası iyi bir görme keskinliğine sahip olmuşlardır. Bu komplikasyonlar arasında radyasyon vaskülopati, radyasyon retinopati, radyasyon papillopati, vitreus hemorajisi, radyasyon kataraktı, punktal oklüzyon, keratokonjonktivitis sicca, radyasyon ön üveiti, skleral nekroz ve kalıcı diplopi yer alır. Bu komplikasyonlar I-125 ve Ru-106 plak radyoterapisi ile Co-60 plak radyoterapisine göre daha az görülür. Radyasyon kataraktı, siliyer cisim melanomlarında ve yüklü parçacık radyoterapisinde daha çok görülür (26).

Günümüzde Co-60 radyoizotopu yerini daha az komplikasyona neden olan Ru-106, I-125 ve Pd-103 radyoizotoplarına bırakmıştır (32). β ışın yayıcısı olan Ru-106 radyoaktif plağının yarılanma ömrü 366 gün iken, I-125 radyoaktif plağın yarılanma ömrü 60 gündür. Ru-106 radyoaktif plağı, I-125'e göre daha uzun etkili ve daha ekonomik olmaktadır. Ancak kalınlığı 5 mm'den daha fazla olan tümörlerde Ru-106 radyoaktif plağın etkisi, I-125'e göre daha az olmaktadır. Bu nedenle, 5 mm'den daha kalın tümörlerde I-125 tercih edilmektedir (45).

Geçmişte, plak radyoterapi sadece makula bölgesinin uzağında ve ora serratanın arkasındaki küçük ve orta büyüklükteki tümörler için kullanılırken; günümüzde makula bölgesinde yer alan, jukstapapiller, siliyer cisim melanomları, iris melanomları ve hatta ekstraskleral yayılımı olan uvea melanomları için bile kullanılmaktadır. Plak radyoterapi küçük, orta ve hatta 12 mm kadar fazla kalınlıktaki uvea melanomlarının tedavisinde kullanılmaktadır (32). Shields ve arkadaşları büyük uvea melanomları için plak radyoterapinin etkili tümör kontrolü sağladığını ancak uzun dönemde radyasyon papillopati ve radyasyon makulopati gibi komplikasyonların görme prognozunu kötüleştirdiğini bulmuşlardır (46).

Ayrıca yapılan çalışmalar, radyoterapi ile tedavi edilen hastaların ortalama %10'unda tümör nüksü veya radyasyon komplikasyonu nedeniyle enükleasyona ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir (47).

2.6.4.2. Kombine Plak Radyoterapi ve TTT:

Koroid melanomlarında TTT'nin kısa dönem sonuçları etkili olduğunu göstermesine rağmen bu etki sadece küçük tümörlerle sınırlı kalmaktadır. Bazı histopatolojik çalışmalar yoğun TTT tedavisine rağmen sklerada hala canlı melanom hücrelerinin olduğunu göstermiştir (48). Keunen ve arkadaşları skleral yayılımı önlemek için TTT'nin plak radyoterapi ile kombine uygulanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (49). Kombine TTT ve plak radyoterapisi özellikle papilla ve makulaya yakın koroid tümörlerinde daha iyi lokal tümör kontrolü sağlamaktadır (50).

Karlsson ve arkadaşları, tümör nüksünün daha çok tümör kenarında olduğunu ileri sürerek plak radyoterapi ile tümör kenarının yetersiz tedavi edildiğini belirtmiştir. Jukstapapiller yerleşimli plakların arkaya doğru kaydığını ve bu nedenle tümörün arka kenarına yeterli radyasyon dozunun verilmediğini farketmiştir. Bu yüzden ek radyasyon tedavisi veya transpupiller termoterapi gerekmektedir (51).

Shields ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada plak radyoterapi ile kombine TTT'nin 270 hastada mükemmel tümör kontrolü sağladığı ve 5 yılda nüks oranının sadece %3 olduğu bildirilmiştir (50). Jukstapapiller koroid melanomları için ise bu bölgeye plak yerleşiminin zor olmasına rağmen tümör kontrolünün %97 olduğu bildirilmiştir (32).

Oosterhuis ve arkadaşlarının yaptıkları 50 koroid melanomlu hastanın dahil edildiği bir çalışmada Ru-106 plak radyoterapisi ile kombine TTT tedavisi ile 20 aylık izlem sonrasında tümörde büyüme görülmeyerek mükemmel bir başarı elde edildiği bildirilmiştir (52).

İsviçre'de Seregard ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 27 koroid melanomlu olguda TTT'nin Ru-106 plak radyoterapi'ye ilave olarak uygulanması değerlendirilmiştir. TTT uygulama endikasyonu olarak tümörün jukstapapiller veya jukstafoveal yerleşimli olması, tümör kenarında Ru-106 plak radyoterapi sonrası büyümenin gözlenmesi veya Ru-106 plak radyoterapi sonrası eksudasyonda anlamlı artış görülmesi olarak belirlenmiştir. Sekonder enükleasyon oranları %7.4 (27 hastanın 2'sinde) olarak bulunmuş ve kısa dönemde Ru-106 plak radyoterapisi ile kombine TTT tedavisinin göz korumada başarılı olduğu sonucuna varılmıştır (53).

2.6.4.3.Yüklü Parçacık Radyoterapisi

Ian Constable ilk kez 1970’li yıllarda göz için yüklü partikül radyasyon tedavisinin simülasyon ve hayvan deneylerini yapmış ve daha sonra Evangelos Gragoudas tarafından oküler melanom tedavisi için proton ışını kullanılarak pratik bir yöntem olarak geliştirilmiştir. San Fransisko’da Char ve Castro aynı amaçla helium iyonu kullanmaya başlamıştır (34).

Yüklü parçacık radyoterapisi, proton ışını veya helium iyonu uygulanarak yapılmaktadır. 4 veya 5 tantal halka tümörün sınırlarını gösterecek şekilde skleraya sütüre edilir. Bu halkalar radyografik olarak tümörün görüntülenmesi için referans noktalarıdır. Siliyer cisim tümörleri için halkalara gerek yoktur. Lezyon ile çevresindeki 1.5 mm’lik normal dokuyu da içine alacak şekilde tedavi yapılır (26).

Hungerford ve arkadaşları, proton ışın radyasyonu etkisini, Ru-106 ve I-125 plak radyoterapi ile karşılaştırmış ve optik diske yakın olan tümörlerde proton ışın radyasyonu ile plak radyoterapiye göre daha iyi tümör kontrolü sağlandığını ancak görme komplikasyonlarının fazla olduğunu belirtmiştir. Son zamanlarda proton ışın radyasyonu ve I-125 plak radyoterapi yerine Ru-106 plak radyoterapisini tercih ettiğini açıklamıştır (34).

2.6.4.4.Stereotaktik Radyoterapi

Stereotaktik radyoterapi ile radyasyon tümörün birkaç farklı bölgesinden ya gamma knife ile aynı zamanda ya da lineer akseleratör (LINAC) ile ardı ardına uygulanabilir. Erken tedavi sonuçları ümit vermektedir ve proton ışın radyasyon tedavisi olmadığı durumlarda bu tedavi kullanılabilir. Uzun dönem sonuçları ile endikasyon ve kontraendikasyonlarının belirlenmesi için ileri çalışmalara gerek vardır (54).

Jukstapapiller koroid melanomları optik sinir ve makulaya yakın olmaları nedeniyle özel bir yaklaşım gerektirmektedir. Emara ve arkadaşları, jukstapapiller koroid melanomlu olgular ile yaptıkları çalışmada stereotaktik radyoterapi tedavisini değerlendirmiştir. Jukstapapiller koroid melanomlarının tedavisinde invaziv olmayan bir alternatif olan stereotaktik radyoterapinin plak radyoteapi ve proton ışın

radasyonu ile benzer lokal tümör nüksü göstermesine rağmen daha erken radyasyon komplikasyonlarına neden olduğunu bildirmişlerdir (55).

Georgopoulos ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da, 211 uvea melanomlu olguya Ru-106 plak radyoterapi, yüksek doz gamma knife stereotaktik radyoterapi ve lineer akseleratör (LINAC) stereotaktik radyoterapiyi uygulanmış ve tedavileri karşılaştırılmıştır. Ru-106 plak radyoterapisi ile lokal tümör kontrolü %98, gamma knife stereotaktik radyoterapi ile %100 ve LINAC stereotaktik radyoterapi ile %94 olarak bulunmuştur. Ru-106 plak radyoterapisi uygulanan olgularda gamma knife stereotaktik radyoterapi ve LINAC stereotaktik radyoterapiye göre tümör gerilemesi daha hızlı olmuştur (56).

2.6.4.5.Eksternal Radyoterapi

Büyük melanomlar için enükleasyon öncesi eksternal ışın radyoterapisi denenmiş ve 1985 yılında Kolloboratif Oküler Melanom Çalışması tarafından yapılan çalışmada büyük koroid melanomu olan hastaların bir kısmına sadece enükleasyon yapılmış ve diğer kısmına da enükleasyon öncesi eksternal radyoterapi uygulanmıştır. Çalışma sonunda iki grup arasında yaşam süresinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Böylece eksternal radyoterapinin uvea melanomunda yeri olmadığı ortaya çıkmıştır (57).

2.6.5.Lokal Rezeksiyon

İridosiliyer melanomların tedavisinde iridosiklektomi uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bazı cerrahlar tarafından sklerouveoretinovitrektomi (tam kat göz duvarı rezeksiyonu) uygulanmaktadır. Son zamanlarda, Foulds'un yönteminin bir modifikasyonu olan parsiyel lamellar sklerouveektomi (PLSU) yöntemi yaygınlık kazanmıştır. Bu yöntem ile retina ve vitreus sağlam bırakılarak tümör çıkarılmaktadır. Arka uvea melanomlarının lokal rezeksiyonu zaman alan ve zor bir cerrahidir (26).

PLSU, genellikle ön yerleşimli, küçük tabanlı ve kalınlığı fazla olan uvea melanomlarında uygulanmaktadır. Arka yerleşimli, geniş tabanlı ve daha az kalınlıkta olan uvea melanomlarında ise genellikle radyoterapi tercih edilmektedir (26).

Lokal rezeksiyonun, enükleasyon ve radyoterapiye göre bazı avantajları bulunmaktadır. Enükleasyona göre avantajı görmenin korunması ve kozmetik olarak normal bir gözün korunmasıdır. Radyoterapiye göre avantajı ise, tedavi başarılı olursa, uzun dönem yan etkilerinin az olmasıdır. Ancak lokal rezeksiyon sırasında ciddi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bunların arasında vitreus hemorajisi, retina dekolmanı ve katarakt sayılabilir. Yaşam beklentisine bakıldığında enükleasyon ve radyoterapi ile aynı prognoza sahiptir. Ön yerleşimli küçük uvea melanomlarında görme sonuçları daha iyi ve daha az komplikasyon görülürken; ekvator gerisinde yer alan büyük tümörler için daha fazla komplikasyon beklenmektedir (32).

2.6.6.Endorezeksiyon

Tümör hücrelerinin tohumlanması nedeniyle koroid melanomunun transretinal rezeksiyonu tartışmalıdır. Operasyon, vitrektomi, retinotomi veya retinal flep kaldırılmasından sonra vitrektomi ile tümörün çıkarılması, subretinal sıvı drenajı için hava-sıvı değişimi, skleradaki herhangi bir tümör kalıntısını yok etmek ve retinopeksiyi sağlamak için endolaser fotokoagulasyon, silikon verilmesi ve sonrasında mümkünse brakiterapiyi kapsar. Lokal tümör nüksünü ve tohumlanma riskini ortadan kaldırmak için Bornfeld ve arkadaşları, endorezeksiyon öncesi stereotaktik radyoterapiyi önermektedir. Yırtıklı retina dekolmanı yetersiz retinopeksi veya giriş yerinde yırtık oluşması ile görülebilir. Silikon genellikle katarakta neden olur ancak retina dekolmanı ve postoperatif kanamayı önlemek için kullanılması gereklidir (54).

2.6.7.Enükleasyon

Enükleasyon, taban çapı 15 mm'den büyük siliyer cisim ve koroid tümörlerinde, kalınlığı 10 mm'den fazla olan tümörlerde, sekonder glokom oluşturan veya optik sinir invazyonu yapan tümörlerde uygulanmaktadır (32).

Shields ve arkadaşları 'minimal manipulasyon' tekniğini gündeme getirmiştir. Enükleasyon sırasında meydana gelen göz içi basıncı yükselmeleri tümörün hematojen yayılımına neden olabilmektedir. Bu nedenle en az manipulasyonla göz küresi operatif olarak çıkarılmalıdır (26).

Entükleasyon yapılan hastalarda oküler motiliteyi sağlamak için özel hidroksiapatit veya bioseramik (alumina) implantlar kullanılmaktadır. Bu implantlar donör sklera veya vikril mesh ile kaplanır. Donör sklera ile kaplı hidroksiapatit küresine rektus ve oblik kaslar sütüre edilir. Birkaç ay sonra hidroksiapatit küresine fibrovasküler doku ilerlediğinde özel olarak dizayn edilmiş çivi küreye yerleştirilir ve kürenin üstündeki proteze bağlanarak daha iyi hareket etmesi sağlanır (26).

2.6.8.Orbital Egzenterasyon

Orbita içine yayılımı olan uvea melanomlarının tedavisinde uygulanır. Göz kapağı koruyucu egzenterasyon tercih edilir. Ekstraskleral yayılımı minimal olan tümörlerde plak radyoterapi kullanılmaktadır (32).

2.6.9.Diatermi

Geçmişte seçilmiş uvea melanomlarının tedavisinde kullanılırdı. Ancak bu yöntem tümör üzerindeki sklerayı incelterek teorik olarak tümör hücrelerinin ekstraskleral yayılımı için yol oluşturmaktadır. Bu komplikasyonu nedeniyle uvea melanomu tedavisinde kullanılmamaktadır (26).

2.6.10.Kriyoterapi

Lincoff ve arkadaşları ile Brovkina ve arkadaşları uvea melanomunun tedavisinde sınırlı olmasına rağmen kriyoterapi uygulamışlardır (58,59). Eksudatif retina dekolmanı ve yetersiz tümör hasarı nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Wilson ve arkadaşları da küçük, büyüme gösteren koroid melanomlu 5 olguya birkaç seans kriyoterapi uygulamışlardır. Ancak yaygın olarak kullanılmamaktadır (60).

2.6.11.Fotodinamik tedavi

Sistemik hematoporfirin türevinin uygulanması sonrası bu bileşik tercihen tümör hücrelerinde birikir ve tümörün 630 nm'lik kırmızı ışık ile aktive edilmesi ile tümör hücrelerinin yok edilmesini hedefler. Hayvanlarda deneysel olarak uygulanan ve sınırlı sayıda insan uvea melanomunda uygulanmıştır. Uvea melanomu tedavisindeki yeri tartışmalıdır (26).

2.6.12.Sistemik Metastaz Tedavisi

Uvea melanomu karaciğer, akciğer veya diğer organlara metastaz yaptığında prognoz oldukça kötüdür. Bu hastaların tedavisi kemoterapi, immunoterapi, lokal rezeksiyon ve palyatif radyoterapi ile sınırlıdır (26).

2.6.12.1.Kemoterapi

Uvea melanomu metastazlarının tedavisinde en önemli yöntemdir. Metastatik uvea melanomu sonrası sistemik prognoz kötü olmasına rağmen sisplatin ve polivinil sünger ile hepatik arteriyel kemoembolizasyon sonrası tümör gerilemesi ümit vermektedir (26).

2.6.12.2.İmmunoterapi

Uvea melanomunun primer tedavisinde immunoterapi ile ilişkili herhangi bir çalışma yoktur ancak teorik olarak enükleasyon sonrası uygulanacak immunoterapi en akılcı yaklaşım gibi görünmektedir (26).

2.6.12.3.Lokal Rezeksiyon

Bazı durumlarda karaciğerdeki fokal metastatik odak lokal olarak eksize edilebilir. Ancak karaciğer tutulumu olan hastalarda tümör genellikle yaygın tutulum gösterir (26).

2.6.12.4.Palyatif Radyoterapi

Radyoterapi kemik metastazlarında ağrıyı azaltmak ve beyin metastazlarında nörolojik semptomları azaltmak için oldukça etkilidir. Ancak terminal dönemdeki hastalar haricinde kemik ve beyin metastazı çok nadirdir (26).

2.7.Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması (Collaborative Ocular Melanoma Study:COMS)

1985 yılında koroid melanomlarının tedavisi ile ilişkili olarak, Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması (Collaborative Ocular Melanoma Study) başlatılmıştır. Bu çalışmanın amacı: 1- Taban çapı 16 mm'den büyük ve kalınlığı 10 mm'den fazla

olan büyük koroid melanomlarında enükleasyon ile enükleasyon öncesinde eksternal radyoterapinin etkinliğini değerlendirmek (57); 2- Taban çapı 5 ile 16 mm arasında ve kalınlığı 3 ile 10 mm arasında olan orta büyüklükteki koroid melanomlarında enükleasyon ile plak radyoterapisinin etkinliğini değerlendirmek (61) ve 3- Taban çapı 5 ile 16 mm arasında ve kalınlığı 2.5 mm'den az olan küçük koroid melanomlarının doğal seyrini (62) değerlendirmektir.

Enükleasyon ve enükleasyon öncesi radyoterapi alan büyük koroid melanomlarının dahil edildiği grupta, yaşam beklentisi açısından bir fark bulunmamıştır. Enükleasyon grubunda 5 yıllık yaşam beklentisi %57 ve enükleasyon öncesi radyoterapi alan grupta %62 olarak bulunmuştur. Histopatolojik olarak metastatik melanom nedeniyle 5 yıllık ölüm oranları enükleasyon grubunda %26, enükleasyon öncesi radyoterapi alan grupta %28 olarak bulunmuştur. Enükleasyon ile radyoterapinin karşılaştırıldığı orta büyüklükteki uvea melanomu olan hasta grubunda ise yaşam beklentileri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Histopatolojik olarak kesinleştirilmiş melanom metastazı 5 yılda enükleasyon grubunda %11 ve plak radyoterapi grubunda %9 olarak bulunmuştur. 5 yıllık yaşam beklentileri ise enükleasyon grubunda %81 ve plak radyoterapi grubunda %82 olarak bulunmuştur. Küçük tümörlerle ilişkili çalışmada sadece gözlem yapılan küçük tümörlerde 2 yılda tümör büyümesi %21 ve 5 yılda %31 olarak saptanmıştır. Bu gruptaki tümörlerde metastaz riski 5 yılda %5'den az bulunmuştur (57,61,62).

Ayrıca Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması, karaciğer fonksiyon testleri normal olan hastaların %50'sinde karaciğer metastazı olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla, ultrason, BT ve MRG gibi görüntüleme yöntemleri hasta takibinde önemli rol oynamaktadır (63).

2.8.Metastaz

Göz dışına yayılım ile orbital nüks ve metastaz arasındaki ilişki retinoblastomdaki kadar önemli değildir. Uvea melanomunda göz dışı yayılımın prognostik önemi düşüktür. Epiteloid hücre içeren büyük tümörlerin göz dışına yayılma eğilimi fazladır. Göz dışına yayılımı olan olguların çoğunda ölüm nedeni karaciğer yayılımıdır. Lorigan ve arkadaşları 110 uvea melanomlu olguda görüntüleme yöntemleri kullanarak metastaz yerlerini araştırmıştır. Karaciğer

metastazı 101 olguda (%92) görülmüştür. Olguların 94'ünde (%85) ilk karaciğer metastazı görülürken, olguların 60'ında (%55) tek metastaz yeri karaciğer olarak bulunmuştur. Sadece 1 olguda başlangıçta izole mediastinal lenf nodu metastazı görülmüştür. Abdominal ve aksiler lenf nodu metastazı, karaciğer ve akciğer metastazından sonra sekonder olarak 13 olguda (%12) görülmüştür. Uvea melanomunun bölgesel lenf nodlarına metastazı ile ilişkili olarak literatürde bildirilen çok az olgu vardır. Lokal yayılım nedeniyle ölüm hiç görülmemiştir. Bu bulgular uvea melanomunda metastazın, lokal invazyon ve bölgesel lenf nodlarına yayılımın sık görüldüğü cilt melanomundan ve retinoblastomdan farklı olduğunu düşündürmektedir (10).

Uvea melanomunun karaciğere metastaz yapma özelliği, melanom hücrelerinin bazı reseptör özellikleriyle bağlantılı olabilir. Niederkorn ve arkadaşları, 3 insan uvea melanomu hücre tipinin metastatik davranışlarını incelemiştir. Bu çalışmada intravenöz enjeksiyon sonrası veya fare gözüne implante edildikten sonra spontan olarak 3 tümör hücre tipinin de karaciğere metastaz yaptığı görülmüştür. Tobal ve arkadaşları, tirozinaz gen amplifikasyonu ile 5 ml'lik kanda 10 tane dolaşan melanositin saptanabildiğini göstermişlerdir. Hematojen yayılım 6 uvea melanomlu olgunun 3'ünde saptanmıştır. Callejo ve arkadaşları, tirozinaz ve melan-A gibi markerlar kullanarak dolaşan malign melanositleri saptayacak yeni bir teknik üzerinde çalışmaktadırlar. Gelecekte, kanda tümör hücrelerinin saptanmasıyla erken metastaz tanısı koyulabilecektir (10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Temmuz 2000 ile Mayıs 2005 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Tümör Servisi'nde uvea melanomu tanısı almış toplam 65 olguya Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. Ru-106 plak radyoterapisi bazı olgularda primer tedavi olarak, bazı olgularda da sekonder tedavi olarak uygulandı. Plak radyoterapisi 36 olguda primer tedavi olarak uygulanırken, 26 olguda TTT ile kombine edildi. 3 olguda ise PLSU cerrahisini izleyerek uygulandı.

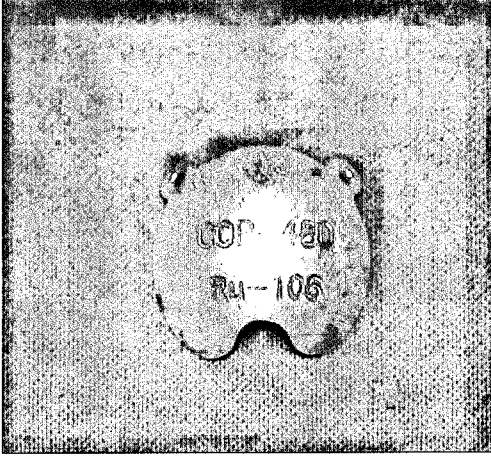
Uvea melanomu olan ve Ru-106 plak radyoterapisi alan tüm hastalar preoperatif ve postoperatif indirekt oftalmoskopi, flöresein anjiyografi ve A-scan ve B-scan ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastalar postoperatif 1.ay, 3. ay, 6.ay'da görüldü. Daha sonra 3-6 ay aralarla izlendi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet, sistemik hastalık, görme keskinliği, en geniş tümör çapı, tümör kalınlığı, tümörün optik diske ve foveolaya olan uzaklığı, subretinal sıvı varlığı, apeks ve tümör tabanına uygulanan radyasyon dozu, postoperatif takiplerde tümör kalınlığındaki değişim, komplikasyonlar ve metastaz yönünden incelendi. Tümör çapı, kalınlığı, optik disk ve foveolaya olan uzaklığı, indirekt oftalmoskopi ile değerlendirildi. Ultrasonografi ile tümör kalınlığı, subretinal sıvı varlığı incelendi.

Metastaz tüm hastalarda karaciğer fonksiyon testleri ve PA akciğer grafisi ile değerlendirildi. Gerektiğinde abdominal ultrason, BT veya MRG uygulandı.

Tümör kalınlıklarının izlem süresindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Friedman testi ile değerlendirildi.

3.1. Ru-106 Plak Radyoterapisi Uygulaması:

Başlangıç tümörün en geniş bazal çapı ve kalınlığı ultrasonografi ve indirekt oftalmoskopi ile değerlendirilerek uygun plak şekli ve çapı seçildi. Bebig GMBH (Germany) tarafından üretilen 20 mm yuvarlak, 20 mm çentikli ve 15 mm yuvarlak plaklar kullanıldı. 20 mm çentikli plak jukstapapiller tümörler için uygulandı (Şekil 3.1a,b). Bilgisayar programı (Bebig plaque simulator) ile uygulanacak radyasyon dozu ve süresi ayarlandı (Ek 1).



3.1a



3.1b

Şekil 3.1a. Jukstapapiller melanomlar için kullanılan çentikli (Notched) 20 mm çapında Ru-106 plağı, **3.1b.** Ru-106 plağın iç yüzü.

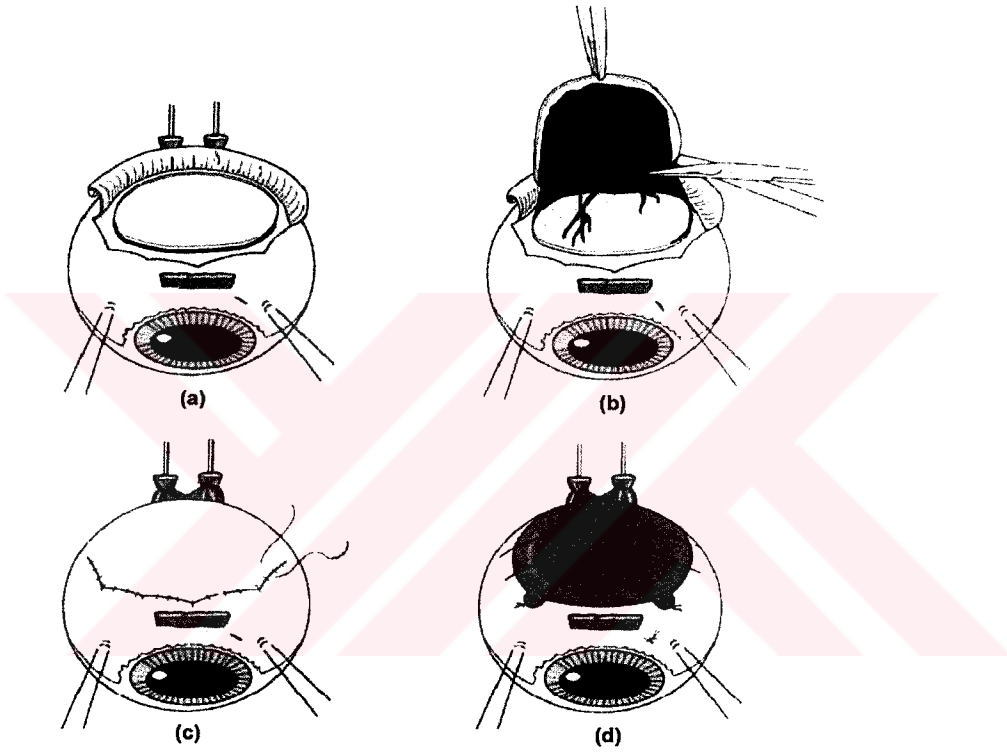
Plak uygulaması sırasında retrobulber anestezi ve akineziyi takiben 360 derece peritomi yapılır. 4 rektus kası izole edilerek 4/0 ipek sütür ile insersiyon yerlerinden traksiyon sütürü geçilir. Melanomun yeri transskleral transilluminasyon tekniği ile belirlenir. Tümör kenarları sklera üzerinde steril cerrahi kalem ile işaretlendikten sonra aktif plak ile aynı boyutta ve aynı konturda şeffaf plastik plak örneği (dummy plaque) tümör üzerine yerleştirilir. Daha sonra plak örneği çıkarılarak aktif plak yerleştirilir. Plak, 6/0 ipek veya naylon sütür ile her iki yandan skleraya sabitlenir. Kas üzerindeki traksiyon sütürleri çıkarılır ve konjonktiva 6/0 vicryl sütür ile kapatılır. Hesaplanan radyasyon dozunu alana kadar hastanede diğer hastalardan izole bir yerde topikal antibiyotik ve steroid tedavisi alır. Radyasyon dozunu yeterli süre aldıktan sonra lokal anestezi altında konjonktiva sütürleri açılır. Plak sütürleri de açılarak plak çıkarılır ve konjonktiva kapatılır.

3.2. Transpupiller Termoterapi (TTT) Uygulaması:

TTT, İris medikal 810 nm diod laser ünitesi ile yapıldı. Retrobulber anesteziyi (2 cc lidokain) takiben topikal Benoxinate (Oksibuprokain hidroklorür) uygulandı. TTT, 3 mm spot çapında 300 mW güç ile başlanarak her spot için 1 dakika süreyle tüm tümör alanını kaplayacak sürede uygulandı. Güç, tümör üzerinde beyazımsı renk değişikliği oluşturan dek 50-100 mW dilimlerinde artırıldı.

3.3.PLSU Uygulaması:

PLSU cerrahisi hipotansif anestezi altında uygulanır. 360 derece peritomi yapıldıktan sonra rektuslar 4/0 ipek sütür ile izole edilir. Transilluminasyon yapılarak tümörün yeri cerrahi kalem ile işaretlenir. Tümör üzerinde %80-90 kalınlıkta skleral flep oluşturulur. Kalan sklera lifleri ve koroid eksize edilir. Retina intakt olacak şekilde tümör çıkarılır. Daha sonra skleral flep 8/0 virgin silk sütür ile kapatılır. Konjonktiva da 6/0 vicryl sütür ile kapatılır (Şekil 3.2a,b,c,d).



Şekil 3.2. PLSU sonrası plak uygulanması, **3.2a.** Tümörün yeri cerrahi kalem ile işaretlendikten sonra %80-90 kalınlıkta skleral flep oluşturulması, **3.2b.** Kalan sklera ve tümörün bulunduğu koroid tabakasının eksizyonu, **3.2c.** Skleranın 8/0 virgin silk sütür ile kapatılması, **3.2d.** Tümörün bulunduğu bölgeye plak radyoterapi uygulanması (Bertil Damato'nun "Ocular Tumours: Diagnosis and Treatment" adlı kitabından alınmıştır).

3.4. Ru-106 Plak Radyoterapi Uygulama Endikasyonları:

- Grup 1- Siliyokoroid ve koroid melanomlarında primer tedavi olarak;
- Grup 2- Koroid melanomlarında transpupiller termoterapi ile birlikte;
- Grup 3- Siliyer cisim melanomlarında PLSU cerrahisinden sonra.

3.5.Ru-106 Plak Radyoterapisi ile Birlikte Transpupiller Termoterapi Uygulama Endikasyonları:

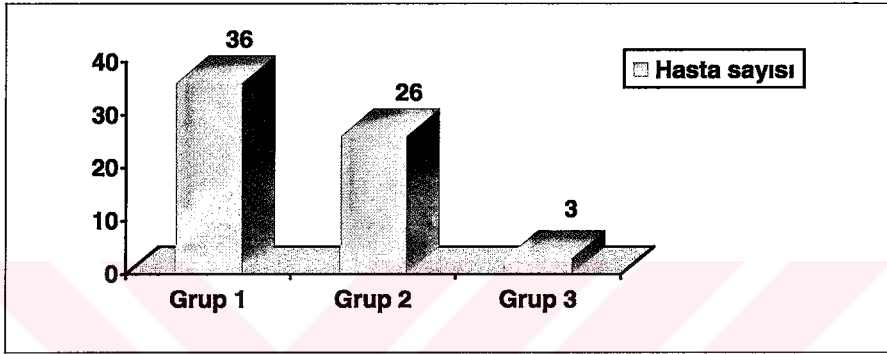
- 1- Ru-106 plak radyoterapisinden sonraki ilk 6 ayda tümör kalınlığında azalma olmaması.
- 2- Seçilmiş jukstapapiller tümörlerde tümörün arka sınırına brakiterapinin yeterli düzeyde ulaşamaması.
- 3- 5 mm'den büyük bazı tümörlerde transpupiller termoterapi ile kombine uygulanması.
- 4- Primer transpupiller termoterapi sonrası nüks görülmesi.

3.6.Ru-106 Plak Radyoterapisinin PLSU Sonrasında Uygulama Endikasyonları:

- 1- PLSU yapılan olgularda cerrahi sınırların tümör (-) olmaması veya tam olarak değerlendirilememesi.

4. BULGULAR

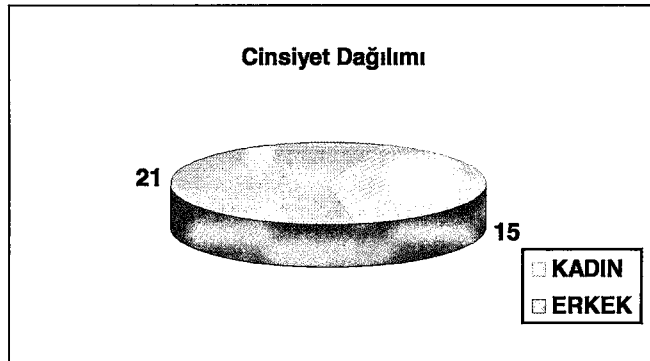
Çalışma dönemi boyunca toplam 65 hastaya koroid veya siliyokoroid melanomu tedavisi için Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. Grup 1'deki hastalara sadece Ru-106 plak radyoterapisi uygulanırken, grup 2'deki hastalara Ru-106 plak radyoterapisi ile kombine transpupiller termoterapi (TTT) ve grup 3'teki hastalara ise parsiyel lameller sklerouvektomi (PLSU) cerrahisi sonrası Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı (Şekil 4.1).



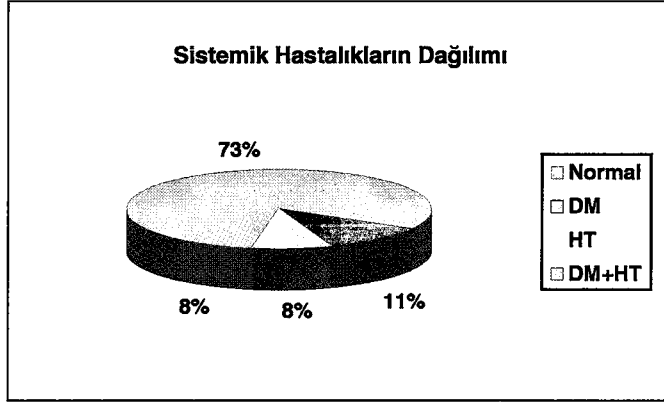
Şekil 4.1. Gruplarda hastaların dağılımı

4.1.Grup 1:

Koroid ve siliyokoroid melanomu olan 36 olguya primer Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. 36 olgunun 15'i kadın (%41.7) ve 21'i erkekti (%58.3) (Şekil 4.2). Hastaların yaş ortalaması 54.3 (25.0-83.0) idi. Ortalama izlem süresi 19.4 (1-53) ay idi. Hastaların 4'ünde DM (%11.1), 3'ünde HT(%8.3) ve 3'ünde hem DM hem de HT(%8.3) vardı. Hastaların %72.2'sinde herhangi bir sistemik hastalık yoktu (Şekil 4.3).



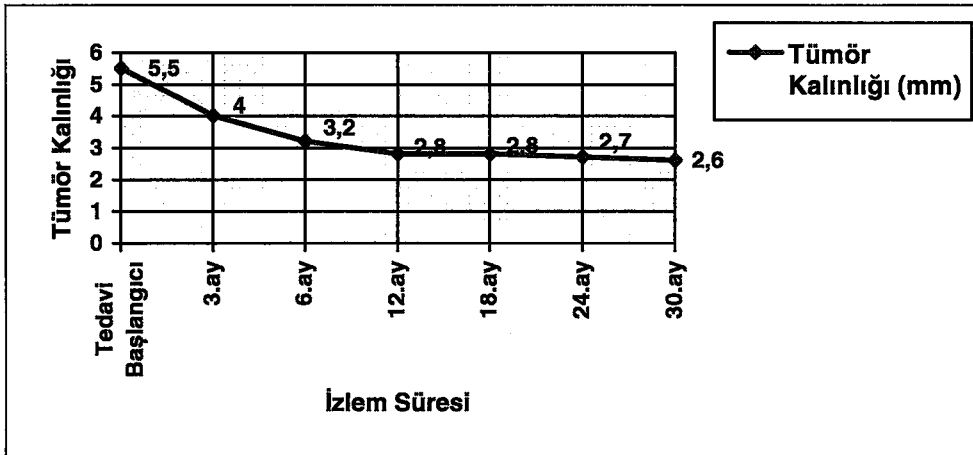
Şekil 4.2.Grup 1'de cinsiyet dağılımı



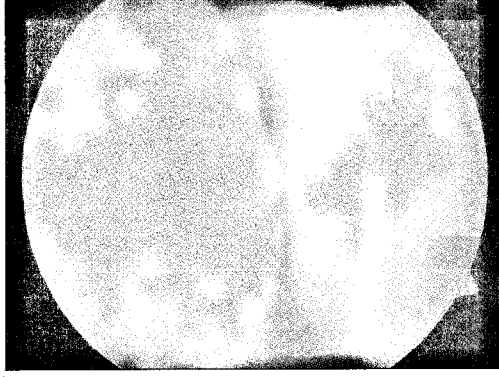
Şekil 4.3. Grup 1'de sistemik hastalıkların dağılımı

Tümör apeksine uygulanan radyasyon dozu ortalama 88.7 (33.0-120.0) Gy ve tümör tabanına uygulanan radyasyon dozu ortalama 703.9 (370.3-2127.0) Gy idi. Apeks doz hızı ortalama 57.1 (20.5-117.9) cGy/st ve tümör tabanına uygulanan doz hızı 404.9 (192.4-699.2) cGy/st idi.

Ortalama en geniş tümör çapı 9.9 (6.0-15.0) mm idi. Ortalama ilk tümör kalınlığı 5.5 (3.0-8.0) mm idi. Ru-106 plak radyoterapisinden sonra ortalama tümör kalınlığı 3.ayda 4.0 mm; 6.ayda 3.2 mm; 12.ayda 2.8 mm; 18.ayda 2.8 mm; 24.ayda 2.7 mm ve 30.ayda 2.6 mm olarak bulundu (Şekil 4.4). İlk ayla 3.ay arasındaki tümör kalınlığındaki değişim anlamlı bulunmazken, ilk aya göre diğer aylardaki tümör kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 4.5a-f) (Şekil 4.6a-d).



Şekil 4.4. Grup 1'de tümör kalınlığındaki değişim



4.5a



4.5b



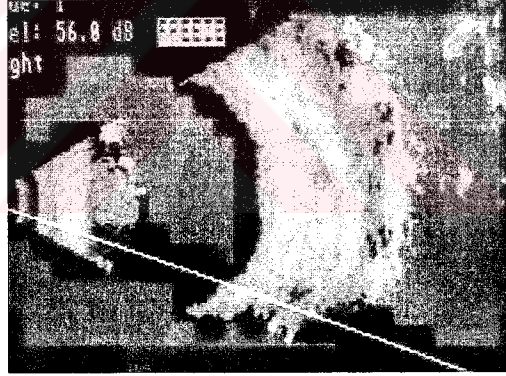
4.5c



4.5d

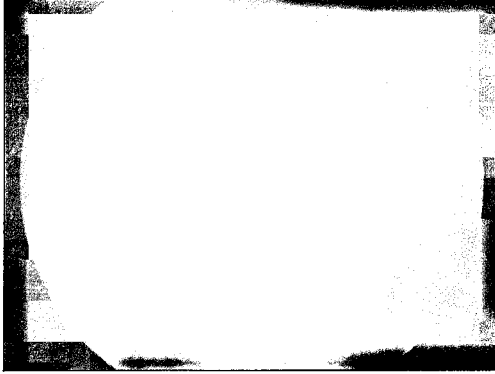


4.5e

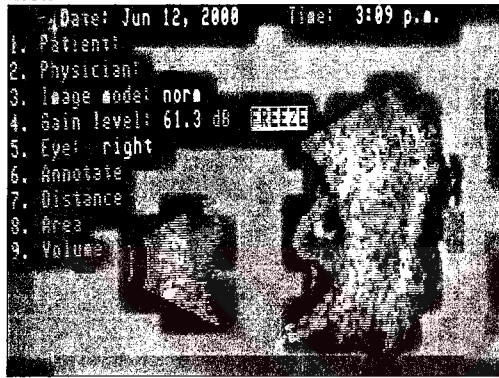


4.5f

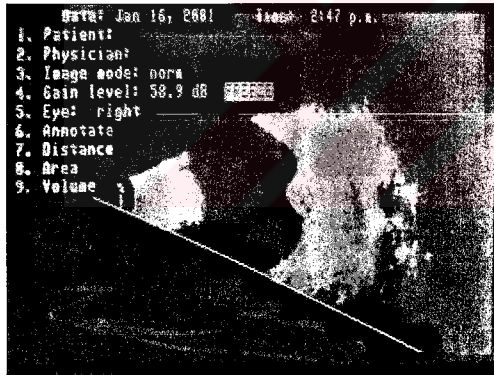
Şekil 4.5a. 7 mm kalınlığında koroid melanomu, **4.5b.** Geç dönemde, flöresein anjiografide (FA) tümördeki hiperflöresans izleniyor, **4.5c.** B-mod ultrasonografide 7 mm kalınlığında koroid melanomu ve eksudatif retina dekolmanı izleniyor, **4.5d.** Ru-106 plak radyoterapiden 17 ay sonra tümör total olarak regrese olmuş görülüyor, **4.5e.** Geç dönem flöresein anjiografide regrese tümör hiperflöresansında azalma izleniyor, **4.5f.** B-mod ultrasonografide plak radyoterapi sonrası tümör kalınlığı 0.5 mm'ye indiği ve eksudatif retina dekolmanının kaybolduğu izleniyor.



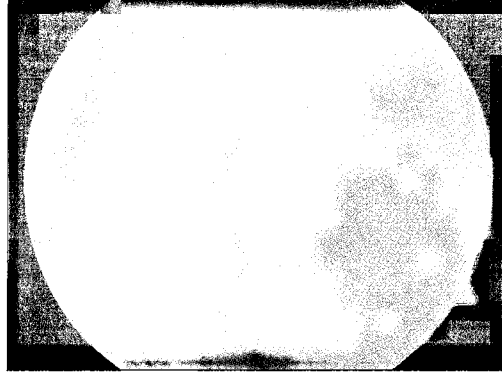
4.6a



4.6c



4.6e



4.6b



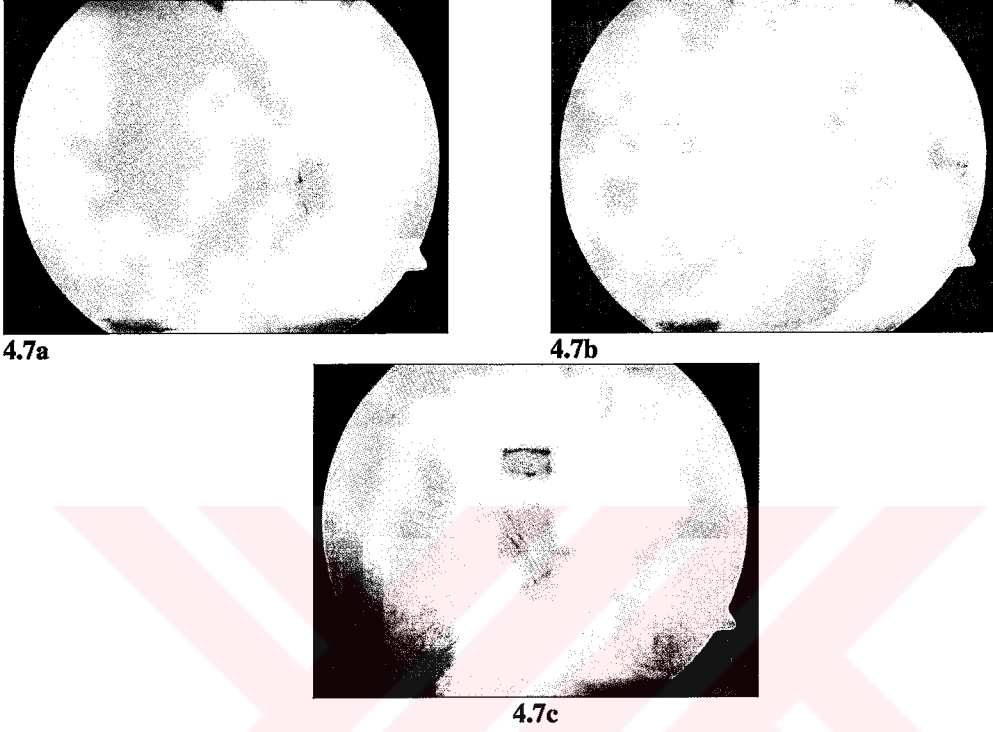
4.6d



4.6f

Şekil 4.6a,b. 5 mm kalınlığında siliyokoroid melanomu, **4.6c.** B-mod USG'de Ru-106 plak radyoterapi öncesi akustik olarak içi boş kitle izleniyor, **4.6d.** Ru-106 plak radyoterapiden 6 ay sonra tümör kalınlığının 2 mm'ye indiği ve koroidal atrofi geliştiği izleniyor, **4.6e.** B-mod USG'de Ru-106 plak radyoterapi sonrası tümör kalınlığının 2 mm'ye azaldığı ve kitlenin akustik olarak dolu olduğu izleniyor, **4.6f.** Ru-106 plak radyoterapiden 30 ay sonra tümörde regresyon ve tümörün arka sınırında koroidal atrofi izleniyor.

Koroid ve siliyokoroid melanomun optik diske olan uzaklığı ortalama 3.3 (0-8) mm, foveolaya olan uzaklığı ise ortalama 4.2 (0-10.5) mm olarak bulundu (Şekil 4.7 a,b,c). İlk muayenede hastaların 23'ünde (%63.9) subretinal sıvı vardı.

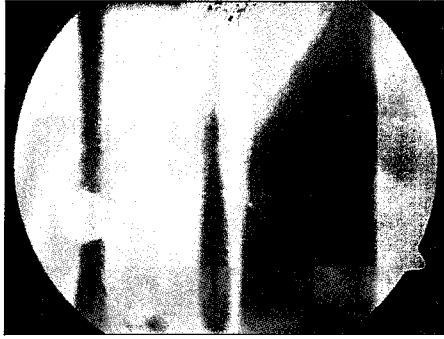


Şekil 4.7a. 5 mm kalınlığında jukstapapiller koroid melanomu, **4.7b.** Ru-106 plak radyoterapiden 14 ay sonra tümörde gerileme ve tümör kalınlığı 2 mm olarak izleniyor, **4.7c.** Plak radyoterapi sonrası gelişen papilla üstünde radyasyon retinopatisine bağlı yumuşak eksuda ve hemoraji izleniyor.

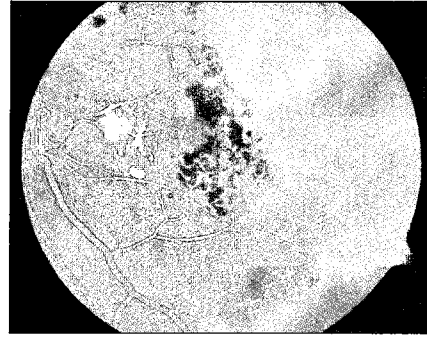
Plak radyoterapisi sonrası olguların 9'unda (%25.0) radyasyon retinopatisi, 8'inde (%22.2) vitreus hemorajisi, 8'inde (%22.2) katarakt, 3'ünde (%8.4) eksudatif retina dekolmanında artış, 2'sinde (%5.6) radyasyon papillopatisi, 2'sinde (%5.6) iskemik makulopati (Şekil 4.8 a,b), 1'inde (%2.8) ptozis, 1'inde (%2.8) vitreusa pigment dispersiyonu ve 1'inde (%2.8) koroid dekolmanı gelişti (Şekil 4.9). Radyasyon retinopatisi çoğu olguda hafif seyretti. Laser fotokoagulasyon uygulandı. 2 olguda iskemik makulopati gelişti ve görme kaybı oldu. Katarakt gelişen olgularda lens ekstraksiyonuna gerek duyulmadı. Yalnızca fundusu tümör takibini engelleyecek ölçüde katarakt nedeniyle aydınlanmayan 1 olguya Fako-emulsifikasyon intraoküler lens yerleştirilmesi ameliyatı yapıldı. Katarakt ameliyatı sırasında veya sonrasında herhangi bir komplikasyon görülmedi. Vitreus hemorajisi gelişen olguların tümör kalınlığı >5mm, taban dozu >600Gy ve taban doz hızı >120cGy/st idi. Eksudatif retina dekolmanında

artış olan olgulara azalan dozda 1 mg/kg/gün oral kortikosteroid uygulandı. Subretinal sıvı bu olgularda absorbe oldu.

Tedavi öncesi olguların ortalama LogMar skalasına göre görme keskinliği 0.8 iken, izlem sonunda 0.9 olarak bulunmuştur. Olguların tedavi öncesi ve izlem sonunda görme keskinlikleri tablo 4.1’de gösterilmiştir (Şekil 4.10).

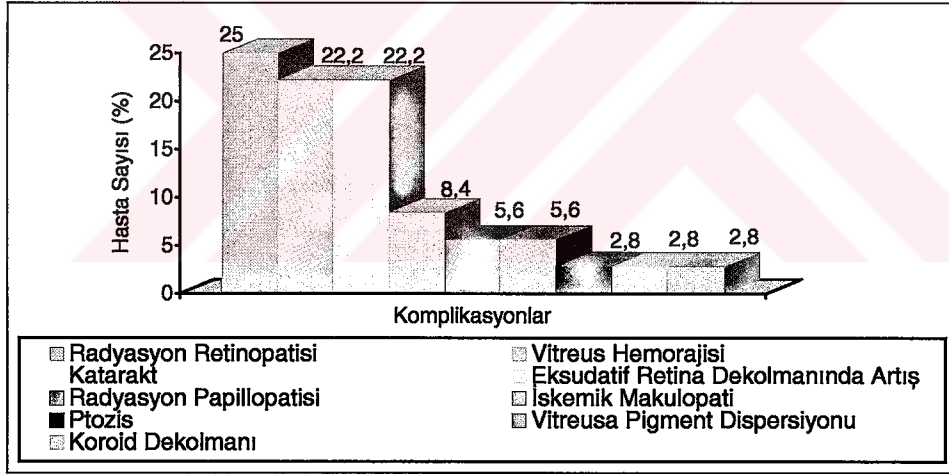


4.8a



4.8b

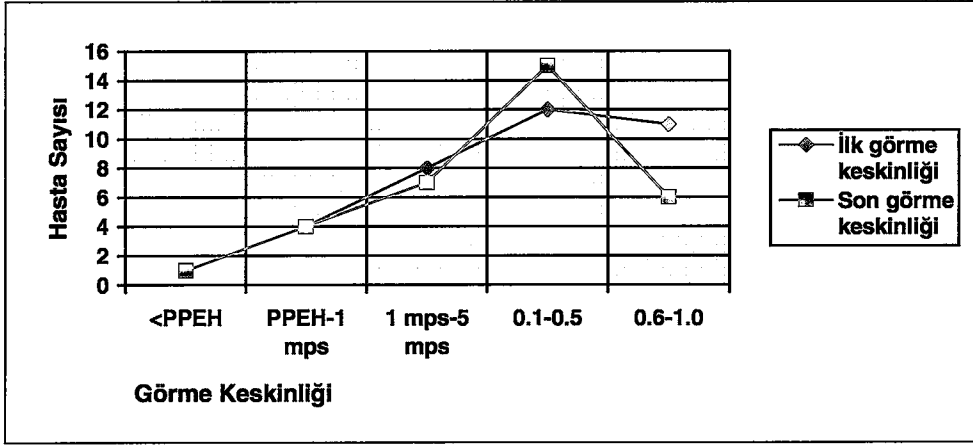
Şekil 4.8a. Plak radyoterapi sonrası makula temporalinde atrofik koroid melanomu, radyasyon retinopatisi sonucu içi boş retina damarları ve retina hemorajisi izleniyor, 4.8b. FA’da geç venöz fazda makula kapillerlerinde kırıklık (nonperfüzyon) ve makulada iskemi izleniyor.



Şekil 4.9. Ru-106 plak radyoterapi sonrası görülen komplikasyonların dağılımı

Tablo 4.1. Grup-1’de tedavi öncesinde ve son izlemde görme keskinliklerinin dağılımı.

Görme Keskinliği	Preoperatif Hasta Sayısı	Son İzlemde Hasta Sayısı
<PPEH	1	1
PPEH-1 mps	4	4
1 mps-5 mps	8	7
0.1-0.5	12	15
0.6-1.0	11	6
TOPLAM	36	33

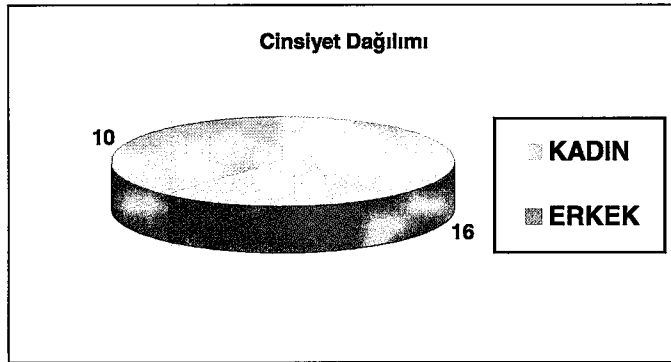


Şekil 4.10. Grup-1’de tedavi öncesinde ve son izlemde görme keskinliğindeki değişim

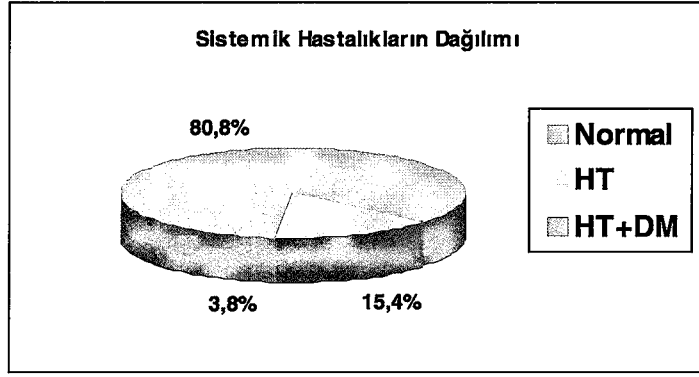
1 olguya (%2.8) tümör büyümesi ve 2 olguya (%5.6) vitreus hemorajisi nedeniyle toplam 3 olguya (%8.3) enükleasyon yapıldı. Ru-106 plak radyoterapisi ile tedavi edilen bu grupta lokal nüks oranı % 2.8 ve lokal tümör kontrolü %97.2 olarak bulundu. Hiçbir olguda metastaz görülmedi. Hiçbir olguda izlem süresi boyunca ölüm olmadı.

4.2.Grup 2:

Koroid melanomu olan 26 olguya kombine Ru-106 plak radyoterapisi ve TTT uygulandı. Olguların 10’u (%38.5) erkek, 16’sı (%61.5) kadındı (Şekil 4.11). Hastaların ortalama yaşı 52.8 (24.0-76.0) idi. 4 hastada (%15.4) HT ve 1 hastada (%3.8) hem DM hem de HT vardı. 21 hastada (%80.8) herhangi bir sistemik hastalık yoktu (Şekil 4.12). Ortalama izlem süresi 25.5 (6.0-51.0) ay idi.

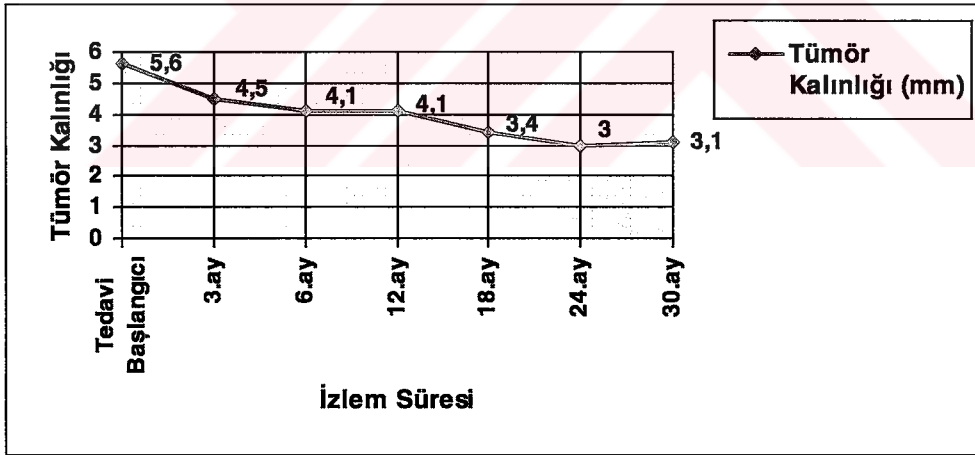


Şekil 4.11. Grup 2’de cinsiyet dağılımı



Şekil 4.12. Grup 2’de sistemik hastalıkların dağılımı

En geniş tümör çapı ortalama 9.4 (6.0-12.0) mm idi. Tedaviden önce ortalama tümör kalınlığı 5.6 (2.0-9.0) mm idi. Tedavi sonrası 3. ayda ortalama tümör kalınlığı 4.5; 6.ayda 4.1; 12.ayda 4.1; 18.ayda 3.4; 24.ayda 3.0 ve 30.ayda 3.1 mm olarak bulundu (Şekil 4.13). İlk ay ile 3.ay, 6.ay ve 12.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken 18.ay, 24.ay ve 30.ayda tümör kalınlığı ilk aya göre anlamlı olarak azaldı (Şekil 4.14 a-e).

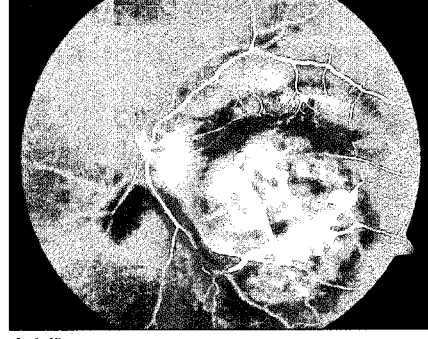


Şekil 4.13. Grup-2’de tümör kalınlığındaki değişim

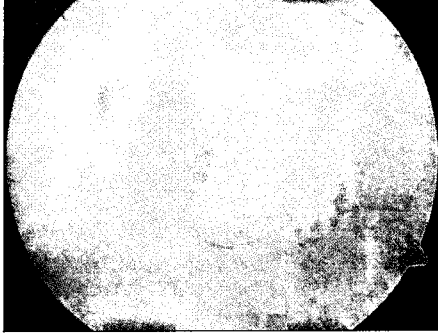
Koroid melanomunun optik diske olan uzaklığı ortalama 1.5 (0-4.0) mm iken foveolaya olan uzaklığı 1.3 (0-4.5) mm idi. İlk muayenede olguların 21’inde (%80.8) subretinal sıvı vardı.



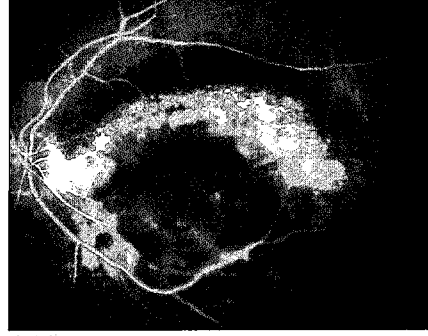
4.14a



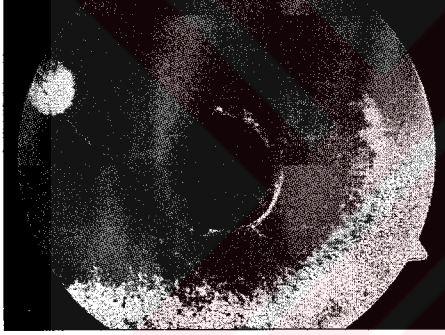
4.14b



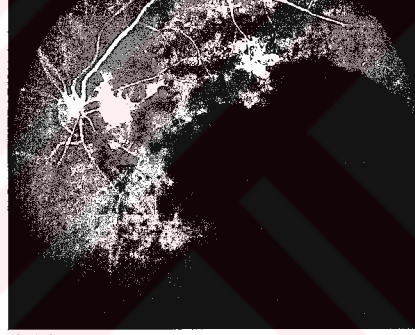
4.14c



4.14d



4.14e



4.14f

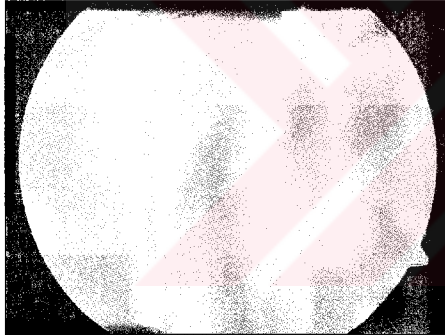
Şekil 4.14a. 6 mm kalınlığında koroid melanomu, **4.14b.** FA'da geç venöz fazda koroid melanomunda hiperflöresans izleniyor, **4.14c.** Ru-106 plak radyoterapisinden 3 ay sonra tümörde gerilemenin başladığı görülüyor, **4.14d.** FA'da geç venöz fazda plak radyoterapi sonrası tümör vaskülaritesinde azalma ve tümör etrafında pigment epitel atrofisi izleniyor, **4.14e.** Kombine Ru-106 plak radyoterapi ve TTT sonrası tümör regresyonu ve korioretinal atrofi izleniyor, **4.14f.** FA'da geç venöz fazda plak radyoterapi ve 3 seans TTT sonrası tümör üzerinde melanofajik pigment birikimine bağlı hipofloresans görünüm izleniyor.

Tümör apeksine uygulanan radyasyon dozu ortalama 92.0 (75.0-120.0) Gy, tümör tabanına uygulanan radyasyon dozu 681.2 (229.5-2070.0) Gy idi. Apekse uygulanan radyasyon doz hızı ortalama 67.6 (25.7-167.0) cGy/st ve tümör tabanına uygulanan doz hızı ortalama 435.5 (225.1-848.9) cGy/st idi.

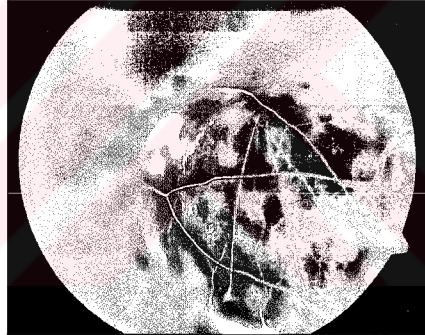
TTT ortalama 2.7 (1.0-6.0) seans uygulandı. TTT parametreleri olarak 3 mm spot çapı, 300-1000 mW güç kullanıldı. Her spot 1 dakika olmak üzere tümör yüzeyini kapatacak kadar süre uygulandı. TTT tümörde gerileme görülmeyen olgularda tekrarlandı.

Komplikasyon olarak 16 olguda (%61.5) retinopati, 5 olguda (%19.2) katarakt ve 4 olguda (%15.4) vitreus hemorajisi, 2 olguda (%7.6) radyasyon papillopatisi, 1 olguda (%3.8) ptozis, 6 olguda (%23.1) eksudatif retina dekolmanında artış (Şekil 4.15a-d), 2 olguda (%7.6) vitreusa pigment dispersiyonu saptandı (Şekil 4.16a-g) (Şekil 4.17). Retinopati çoğu olguda hafif olup tedavi gerektirmedi. Fundusu tümör takibini engelleyecek derecede katarakt nedeniyle aydınlanmayan 3 olguya Fako-emulsifikasyon ve intraoküler lens yerleştirilmesi yapıldı. Katarakt ameliyatı sırasında veya sonrasında herhangi bir komplikasyon görülmedi. Vitreus hemorajisi gelişen olgularda tümör kalınlığı > 5mm, taban dozu > 600Gy, taban doz hızı >120cGy/st idi. Eksudatif retina dekolmanında artış olan olgulara 1 mg/kg/gün sistemik kortikosteroid tedavisi uygulandı. Tedavi sonrası subretinal sıvı absorbe oldu.

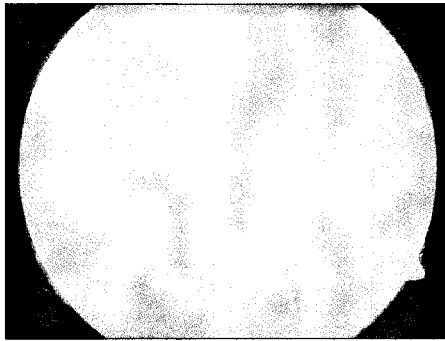
Tedavi öncesi olguların ortalama LogMar skalasına göre görme keskinliği 0.9 iken, izlem sonunda 1.1 olarak bulundu. Olguların tedavi öncesi ve izlem sonunda görme keskinlikleri tablo 4.2’de gösterilmiştir (Şekil 4.18).



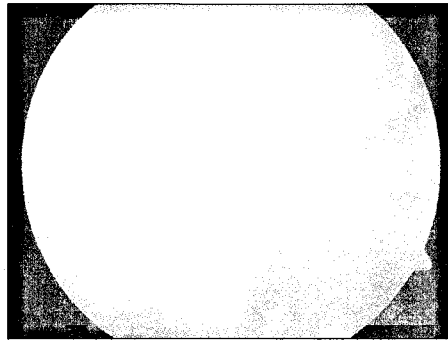
4.15a



4.15b



4.15c

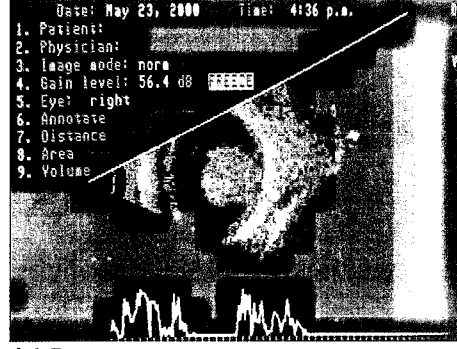


4.15d

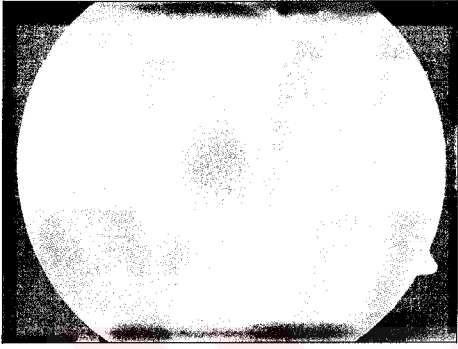
Şekil 4.15a. 8 mm kalınlığında koroid melanomu, **4.15b.** FA’da geç venöz fazda koroid melanomunda hiperflöresans izleniyor, **4.15c.** Plak radyoterapi sonrası gelişen eksudatif retina dekolmanı izleniyor, **4.15d.** Oral kortikosteroid tedavisi sonrası eksudatif retina dekolmanının tamamen kaybolduğu görülüyor.



4.16a



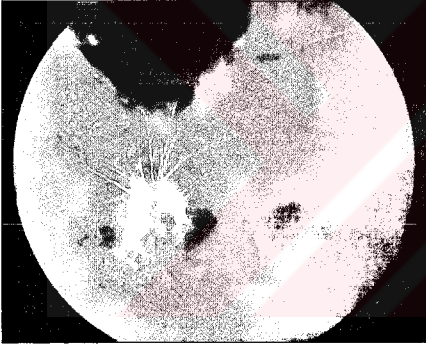
4.16b



4.16c



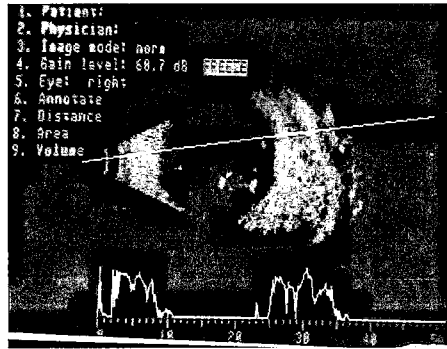
4.16d



4.16e

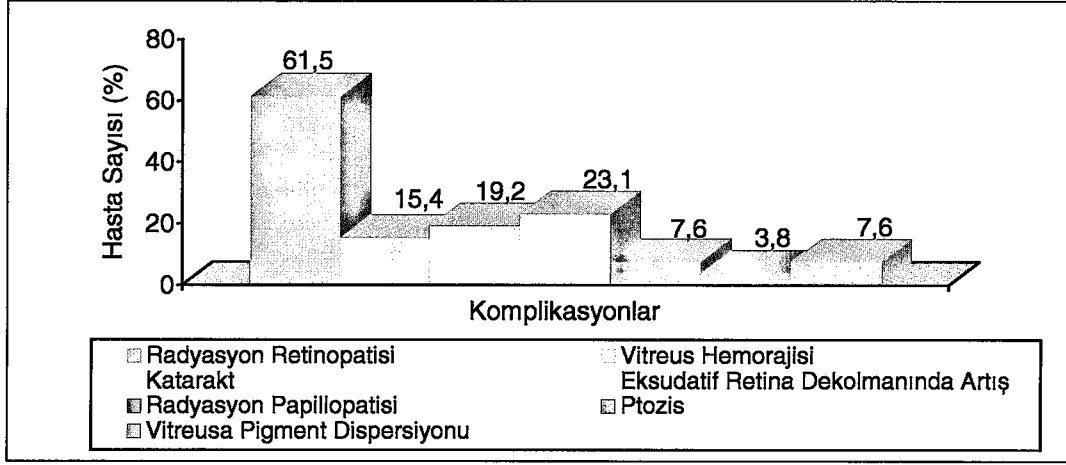


4.16f



4.16g

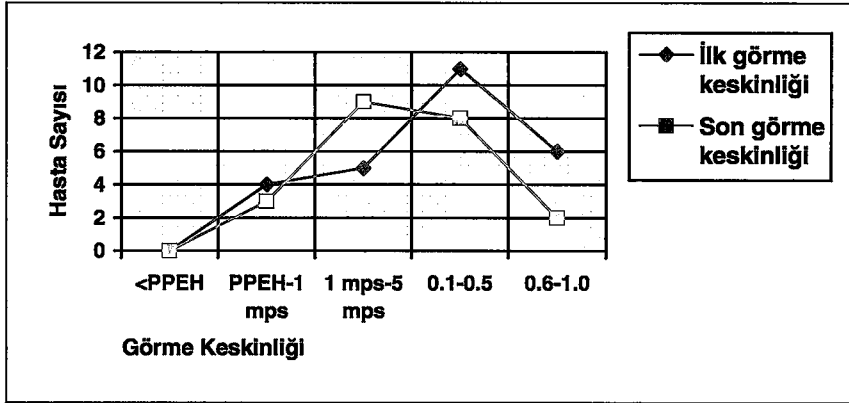
Şekil 4.16a. 4 mm kalınlığında koroid melanomu, **4.16b.** B-mod USG'de 4 mm kalınlığında tümör izleniyor, **4.16c.** Kombine plak radyoterapi ve 3 seans TTT sonrası tümörde atrofi ve tümör etrafında retinopatiye bağlı eksudatif birikim izleniyor, **4.16d.** 20 ay sonra makulada subretinal pigment dispersiyonu izleniyor, **4.16e.** FA'da geç venöz fazda optik disk etrafında ve makulada pigment dispersiyonuna bağlı hipoflörörens izleniyor, **4.16f.** 34 ay sonra vitreusa pigment dispersiyonu izleniyor, **4.16g.** Kombine plak radyoterapi ve 3 seans TTT sonrası total tümör regresyonu ve vitreusa dökülen hücresel debris izleniyor.



Şekil 4.17. Kombine Ru-106 plak radyoterapisi ve TTT sonrası görülen komplikasyonların dağılımı

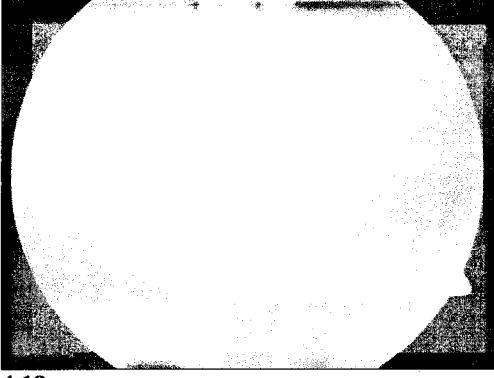
Tablo 4.2. Grup 2’de tedavi öncesinde ve son izlemde görme keskinliklerinin dağılımı

Görme Keskinliği	Preoperatif Hasta Sayısı	Son İzlemde Hasta Sayısı
<PPEH	0	0
PPEH-1 mps	4	3
1 mps-5 mps	5	9
0.1-0.5	11	8
0.6-1.0	6	2
TOPLAM	26	22

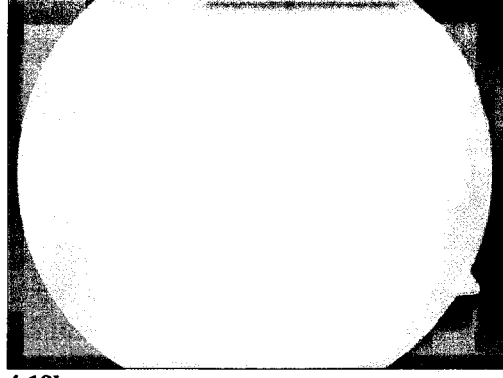


Şekil 4.18. Grup-2’de tedavi öncesinde ve son izlemde görme keskinliğindeki değişim.

3 olguya (%11.5) tümör büyümesi nedeniyle enükleasyon (Şekil 4.19a,b) ve 1 olguya (%3.8) göz dışı yayılım nedeniyle egzenterasyon (Şekil4.20a,b,c,d) yapıldı.



4.19a



4.19b

Şekil 4.19a. 4 mm kalınlığında jukstapapiller koroid melanomu, **4.19b.** Kombine plak radyoterapi ve TTT sonrası tümörde büyüme ve optik sinir invazyonu izleniyor. Bu olguya optik sinir invazyonu nedeniyle enükleasyon uygulandı.



4.20a



4.20b



4.20c



4.20d

Şekil 4.20a. En geniş çapı 12 mm olan ve kalınlığı 2 mm olan difuz koroid melanomu, **4.20b.** TTT sonrası nüks nedeniyle Ru-106 plak radyoterapi uygulanan olguda, 30. ay izleminde göz içi tümör regresyonda iken proptozis gözlemlendi ve egzenterasyon uygulandı, **4.20c.** T1 ağırlıklı orbita MRG görüntüsünde, tümörün vitreusa göre hiperintens orbita yayılımı izleniyor, **4.20d.** T2 ağırlıklı orbita MRG görüntüsünde orbitaya yayılan tümör, vitreusa göre hipointens olarak görülüyor.

Çalışma süresi boyunca lokal nüks oranı %19.2 olarak bulundu. Tümör kontrolü %84.6 olarak saptandı. Hiçbir olguda metastaz görülmedi. Hiçbir olguda çalışma süresi boyunca ölüm görülmedi.

4.3.Grup 3:

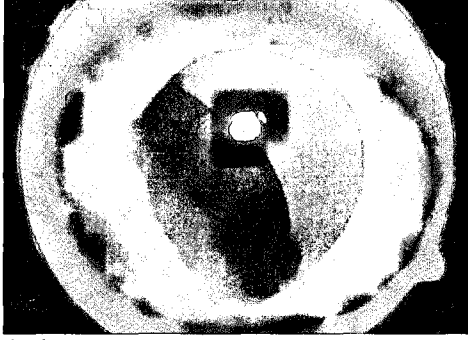
Siliyokoroid melanomu olan 3 olguya parsiyel lameller sklerouvektomi yapıldı. Cerrahiden sonra Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı (Şekil 4.21a,b,c,d), (Şekil 4.22a,b,c).

1.Olgu: 48 yaşında kadın hastanın başlangıç tümör kalınlığı 7 mm idi. Subretinal sıvı yoktu. PLSU ile tümör eksize edildi. Patoloji sonucu epitelioid tip malign melanom olarak geldi. Skleral invazyon izlenmedi ancak cerrahi sınırda tümör olup olmadığı değerlendirilemedi. Bunun üzerine Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. Tümör apeksine uygulanan radyasyon dozu 90.0 Gy, tümör tabanına uygulanan radyasyon dozu 447.8 Gy, tümör apeksine uygulanan radyasyon doz hızı 53.41 cGy/st ve tümör tabanına uygulanan radyasyon doz hızı 265.8 cGy/st idi. Postoperatif orta derecede vitreus hemorajisi ve arka subkapsüler katarakt gelişti. İlk görme keskinliği 0.4 iken, izlem sonunda 3mps'ye düştü. Daha sonra lens ekstraksiyonu ve göz içi lens yerleştirilmesi uygulandı. İzlem sonunda görme keskinliği 0.1 idi. 24 ay izlenen olguda nüks gelişmedi ve metastaz görülmedi.

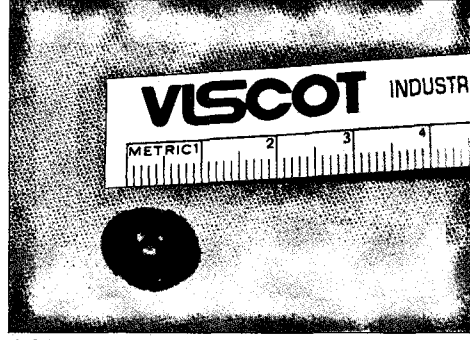
2. Olgu: 46 yaşında kadın hastanın en geniş tümör çapı 10 mm ve tümör kalınlığı 7 mm idi. Tümörün optik diske olan uzaklığı 10 mm, foveolaya olan uzaklığı ise 8 mm idi. PLSU sonrası patoloji sonucu spindle A tipi malign melanom olarak geldi. PLSU'dan 2 ay sonra USG'de 3 mm'lik rezidu tümör saptandı. Bunun üzerine Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. Tümör apeksine uygulanan radyasyon dozu 75.0 Gy, tümör tabanına uygulanan radyasyon dozu 250.4 Gy, tümör apeksine uygulanan radyasyon doz hızı 157.0 cGy/st ve tümör tabanına uygulanan radyasyon doz hızı 524.0 cGy/st idi. Ru-106 plak radyoterapisinden 10 ay sonra tümörde tamamen gerileme görüldü. Komplikasyon olarak eksudatif retina dekolmanında artış, skleral incelmeye ve katarakt gelişti. Başlangıç görme keskinliği 2 mps olan hastanın son görme keskinliği 2 mps idi. Nüks veya metastaz görülmedi.

3. Olgu: 45 yaşında kadın hastanın iris köküne uzanan tümör kalınlığı 9 mm idi. PLSU sonrası patoloji sonucu malign melanom ile uyumlu geldi. Ancak cerrahi sınırlarda tümör olup olmadığı tam olarak değerlendirilemedi. Bunun üzerine Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. Komplikasyon olarak sadece arka subkapsüler katarakt görüldü. Başlangıç görme keskinliği 0.2 olan hastanın son görme keskinliği 5 mps idi. 50 aylık izlem sonunda tümör tamamen geriledi. Nüks veya metastaz görülmedi.

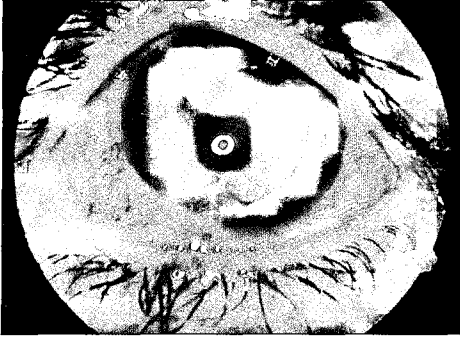
Bu 3 olguda da lokal nüks saptanmadı. Bu yüzden tümör kontrolü izlem süresi boyunca %100 idi. Olguların hiçbirinde metastaz veya ölüm görülmedi.



4.21a



4.21b

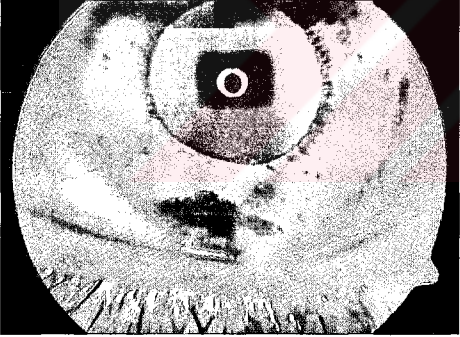


4.21c

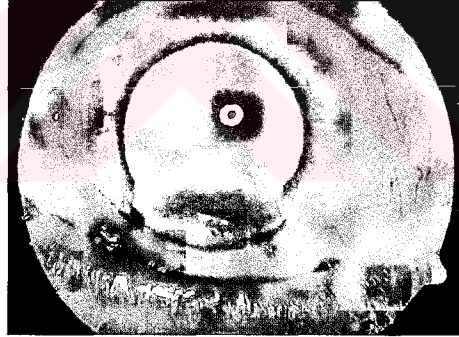


4.21d

Şekil 4.21a. İris köküne yayılmış siliyer cisim melanomu, 4.21b. Lokal rezeksiyon sonrası 10 mm çapında siliyer cisim melanomu izleniyor, 4.21c. PLSU sonrası iris defekti izleniyor, 4.21d. Tümörün rezeke edildiği bölgeye Ru-106 plak yerleştirilmesi



4.22a



4.22b



4.22c

Şekil 4.22a. Siliyer cisim melanomu, 4.22b. PLSU sonrası tümörün neden olduğu lenste çentiklenme ve bölgesel katarakt izleniyor, 4.22c. PLSU ve plak radyoterapisi sonrasında gelişen katarakt nedeniyle yapılan ekstrakapsüler katarakt cerrahisi sonrası arka kamara lensi izleniyor.

5. TARTIŞMA

Uvea melanomunun tedavi seçiminde düşünülmesi gereken pek çok faktör vardır. Bunlar arasında hastanın yaşı, tümörün büyüklüğü, yerleşimi, hastanın sistemik durumu ve diğer gözün durumu yer alır (27). Geçmişte uvea melanomunun tek tedavisi enükleasyon iken günümüzde konservatif yöntemlerle pek çok göz korunmaya başlanmıştır (6). Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması, orta büyüklükteki uvea melanomlarında, 5 yıllık yaşam beklentisinde plak radyoterapi ile enükleasyon arasında fark olmadığını göstermiştir (61).

Günümüzde arka uvea melanomlarının tedavisinde en çok kullanılan yöntem radyoterapidir. En yaygın kullanılan radyoterapi şekli de episkleral plak brakiterapisidir. Diğer bir radyoterapi yöntemi olan yüklü parçacık radyoterapisi ise plak radyoterapiye benzer oranda sistemik metastaz gelişimi göstermekte, tümör kontrolü sağlamakta ancak plak radyoterapi ile daha az komplikasyonla karşılaşılmakta ve sağlam dokulara daha az zarar verilmektedir (34).

Geçmişte plak radyoterapisi ile ilgili bazı yanlış kavramlar vardı. Örneğin, plak radyoterapisinin makular melanomlar, optik diske dokunan melanomlar, siliyer cisim melanomları ve ekstraskleral yayılımı olan melanomlar için kullanılamayacağı gibi (64). Gündüz ve arkadaşları, siliyer cisim melanomlarında plak radyoterapisi ile 5 yılda %92 lokal tümör kontrolü sağlamışlardır ve 5 yılda olguların %28'inde metastaz görülmüştür (65). Gündüz ve arkadaşları, makular koroid melanomlarında plak radyoterapisi ile 5 yılda %91 lokal tümör kontrolü sağlamışlardır ve 5 yılda olguların %12'sinde metastaz görülmüştür (66). Gündüz ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise, 3mm'den daha az kalınlıkta ekstraskleral yayılımı olan siliyer cisim ve koroid melanomlarında plak radyoterapinin etkili olduğu gösterilmiştir (67).

Daha önceleri, plak radyoterapi sadece küçük ve orta büyüklükteki, makula bölgesinden uzak, ora serrata bölgesinin arkasında yerleşen melanomlar için kullanılırken artık çeşitli plak dizaynları sayesinde makula bölgesinde yerleşen, jukstapapiller yerleşimli, siliyer cisim melanomları, ekstraskleral yayılımı olan

siliyer cisim ve koroid melanomları, küçük, orta ve 12 mm'ye kadar kalın büyük melanomlar için başarılı olarak kullanılmaktadır (32).

5.1.Ru-106 Plak Radyoterapisi:

Ru-106 plak radyoterapi uygulanan grupta ortalama en geniş tümör çapı 9.9 (6.0-15.0) mm ve ortalama ilk tümör kalınlığı 5.5 (3.0-8.0) mm idi. Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması'na göre bu gruptaki hastalar orta büyüklükteki melanom sınıfına uymaktadır. Bu çalışmaya uygun olarak biz de bu hasta grubuna plak radyoterapi uyguladık. Ru-106 plak radyoterapisinden sonra ortalama tümör kalınlığı 3.ayda 4.0 mm; 6.ayda 3.2 mm; 12.ayda 2.8 mm; 18.ayda 2.8 mm; 24.ayda 2.7 mm ve 30.ayda 2.6 mm olarak bulundu. İlk ayla 3.ay arasındaki tümör kalınlığındaki değişim anlamlı bulunmazken, ilk aya göre diğer aylardaki tümör kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Dolayısıyla 6. aydan itibaren tümör kalınlığında anlamlı azalma saptandı. Kaiserman ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada, 147 arka uvea melanomlu olgunun Ru-106 plak radyoterapisi öncesi ortalama tümör kalınlığı 5.2 (2.2-11.8) mm iken, plak radyoterapisinden 2 yıl sonra ortalama tümör kalınlığını anlamlı olarak 3.3 mm'ye azaldığını bulmuşlardır (68).

Çalışmamızda Ru-106 plak radyoterapisi uyguladığımız grupta 36 olgunun sadece 1'inde (%2.8) tümör büyümesi nedeniyle enükleasyon yapıldı. Ru-106 plak radyoterapisi grubundaki hastalarda ortalama 19.4 aylık izlemde lokal nüks oranı %2.8 olarak bulunmuştur. Buna karşın, Lommatzsch ve arkadaşlarının Ru-106 plak radyoterapisi ile yaptıkları bir çalışmada lokal nüks oranını %17 olarak bulunmuştur (69). Wilson ve arkadaşları ise, Ru-106 plak radyoterapisi uyguladıkları çalışmalarında lokal nüks oranını %10.7 bulurken, I-125 ile bu oranı daha düşük (%4.2) bulmuştur (70). Shields ve arkadaşları ise episkleral plak radyoterapi (Co-60, Ru-106, I-125 ve Ir-192 radyoizotopları) ile 1019 olguda lokal tümör nüksünü %3 olarak saptamıştır (71). Bizim çalışmamızda da Shields'ın çalışmasına benzer olarak lokal nüks oranı oldukça düşüktür (%2.8). Buna karşın, Hungerford ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada, Ru-106 plak radyoterapisi ile lokal tümör kontrolünü %86 ve I-125 plak radyoterapisi ile %95 olarak bulunmuştur (31).

Hungerford ve arkadaşları çalışmasında, Ru-106 plak radyoterapi ile I-125 plak radyoterapiye göre daha az tümör kontrolü sağladığı ancak görme prognozu

açısından Ru-106'nın I-125'e göre daha az komplikasyona neden olduğu vurgulanmıştır (31). Çalışmamızda Ru-106 plak radyoterapisi ile tedavi edilen grupta tedavi öncesi olguların %63.9'unda görme keskinliği 20/200 ve üzerinde iken, izlem sonunda olguların %63.6'sında görme keskinliği 20/200 ve üzerinde olmuştur. Quivey ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada, yüksek yoğunlukta I-125 ile lokal tümör kontrolü %91.7 olguda sağlanmış ve görme keskinliği tedavi öncesi olguların %92'sinde 20/200 ve üzerinde iken tedavi sonrası olguların %55'inde 20/200 ve üzerinde olmuştur (42). Çalışmamızda Ru-106 plak radyoterapi ile tedavi edilen hastaların ortalama LogMar skalasına göre görme keskinliği pek etkilenmezken, Quivey ve arkadaşlarının çalışmasında I-125 ile görme keskinliğinde belirgin bir azalma vardır (42). Ru-106 plak radyoterapisi, I-125 plak radyoterapisi ile benzer oranda lokal tümör kontrolü sağlarken, görme keskinliği Ru-106 plak radyoterapi ile daha iyi korunmaktadır.

Çalışmamızda Ru-106 plak radyoterapi ile tedavi edilen grupta, 2 olguya (%5.6) vitreus hemorajisi nedeniyle ve 1 olguya (%2.8) tümör büyümesi nedeniyle toplam 3 olguya (%8.3) enükleasyon yapıldı. Lommatzsch ve arkadaşlarının Ru-106 plak radyoterapi ile yaptığı çalışmada ortalama 18.6 yıllık izlem sonunda, 141 olgunun 44'üne (%31.2) sekonder enükleasyon yapılmıştır. Bu olguların 15'ine (%10.6) tümörde büyüme olduğu için, 15'ine (%10.6) radyasyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle, 7'sine (%5.0) tümörde gerileme olmadığı için ve 7'sine (%5.0) geç dönemde nüks görüldüğü için yapılmıştır (72). Shields ve arkadaşları ise plak radyoterapi ile tedavi ettikleri 1019 olgunun 59'una (%6) enükleasyon yapmıştır (71).

Packer ve arkadaşları ise I-125 ile uzun dönemde yaptıkları çalışmada 65 lokal nüks oranını ortalama 64.9 aylık takipte %7.8 olarak bulunmuş ve olguların %17.2'sinde tümör büyümesi veya neovasküler glokom gelişmesi nedeniyle enükleasyon yapılmıştır. Uzun dönemli takiplerde radyasyon komplikasyonlarının arttığını bildirmişlerdir (43). Buna karşın kısa dönem takibimizde, hiçbir olguda neovasküler glokom gelişmemiştir.

Munzenrider ve arkadaşları lokal tümör nüksünde hem en geniş tümör çapının hem de tümör kalınlığının rolü olduğunu bulmuştur (73). Shields ve arkadaşlarının 8

mm ve daha kalın arka uvea melanomu olan 354 hasta ile yaptıkları bir çalışmada plak radyoterapi komplikasyonları ve tümör kontrolü araştırılmıştır. Plak radyoterapinin 8 mm'den büyük uvea melanomlu olgularda 10 yılda %87 tümör kontrolü sağladığı bulunmuştur. 10 yıllık takiplerinde hastaların %34'üne enükleasyon yapılmış ve metastaz hastaların %55'inde görülmüştür (46). Bizim çalışmamızda Ru-106 plak radyoterapisi uygulanan 36 hastanın 7'sinde (%19.4) tümör kalınlığı 8 mm ve üzerindedir. Bu olguların tümünde tümör kontrolü sağlanmış ve nüks görülmemiştir. Ancak bu olguların 2'sinde (%28.6) vitreus hemorajisi gelişmesi nedeniyle enükleasyon yapılmıştır. Ortalama 19.4 aylık izlemde hastaların hiçbirinde metastaz görülmemiştir.

Komplikasyonları inceleyecek olursak, çalışmamızda Ru-106 plak radyoterapisi uygulaması sonrası en sık görülen 3 komplikasyon: 9 olguda radyasyon retinopatisi (%25.0), 8 olguda katarakt (%22.2) ve 8 olguda vitreus hemorajisidir (%22.2). Ayrıca olguların 3'ünde (%8.4) eksudatif retina dekolmanında artış, 2'sinde (%5.6) radyasyon papillopatisi, 2'sinde (%5.6) iskemik makulopati, 1'inde (%2.8) ptozis, 1'inde (%2.8) vitreusa pigment dispersiyonu ve 1'inde (%2.8) koroid dekolmanı gelişti. Neovasküler glokom ise hiçbir olguda görülmemiştir. Cruess ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada episkleral plak radyoterapisi sonrası en sık görme kaybına neden olan komplikasyon radyasyon retinopatisi olarak bulunmuştur (74). Summanen ve arkadaşları ise Ru-106 plak radyoterapisi sonrası en sık katarakt ve vitreus hemorajisi görüldüğünü bildirmiştir. Neovasküler glokom, radyasyon makulopatisi, radyasyon papillopatisinin ise daha nadir görüldüğü söylenmektedir (75). Gündüz ve arkadaşları da plak radyoterapisi uygulanmış 1300 arka uvea melanomlu olguda, 5 yılda olguların %42'sinde radyasyon retinopatisi saptamışlardır (76). Bizim çalışmamızda da radyasyon retinopatisi en sık görülen komplikasyon olmuştur.

Radyasyon retinopatisi gelişen olguların çoğunda tedavi gerekmemiştir. Katarakt gelişen olguların yalnızca birine katarakt cerrahisi yapılmıştır. Rezorbe olmayan vitreus hemorajisi nedeniyle 2 olguya enükleasyon yapılmıştır. Eksudatif retina dekolmanında artış olan olgularda 1mg/kg/gün sistemik kortikosteroid tedavisi uygulandı ve tedavi sonrası subretinal sıvı absorbe oldu.

5.2.Kombine Ru-106 Plak Radyoterapisi ve TTT:

Ru-106 plak radyoterapisi sonrası ilk 6 ayda tümör kalınlığında değişme olmayan olgulara, bazı 5 mm'den büyük siliyokoroid melanomlarında ve jukstapapiller koroid melanomlu olgulara TTT uyguladık. Karlsson ve arkadaşları da tümör nüksünün daha çok tümör kenarında olduğunu ileri sürerek tümör kenarının yetersiz tedavi edildiğine işaret etmiştir. Jukstapapiller yerleşimli plakların arkaya doğru kaydığını ve bu nedenle tümörün arka kenarına yeterli radyasyon dozunun verilmediğini bulmuştur. Bu yüzden ek radyasyon tedavisi veya transpupiller termoterapi gerektiğini ileri sürmüştür (51). Bizim çalışmamızda da bu nedenle jukstapapiller yerleşimli tümörlerde Ru-106 plak radyoterapisi transpupiller termoterapi ile kombine uygulanmıştır. Ayrıca çalışmamızda, primer TTT uygulaması sonrası nüks görülen koroid melanomlarına da Ru-106 plak radyoterapisi ile kombine TTT uygulandı. Bu tedaviyi destekleyen Korver ve arkadaşları ile Diaz ve arkadaşları yaptıkları histopatolojik çalışmalarda, yoğun TTT tedavisine rağmen sklerada melanom hücrelerinin yaşayabildiğini göstermişlerdir (77,78). Bu nedenle Keunen ve arkadaşları skleral yayılımı önlemek için TTT'nin plak radyoterapi ile kombine uygulanması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (49).

Çalışmamızda plak radyoterapisi ile kombine TTT uygulanan 26 olgunun tedavi öncesi ortalama en geniş tümör çapı 9.4 (6.0-12.0) mm ve ortalama tümör kalınlığı 5.6 (2.0-9.0) mm idi. Tedavi sonrası 3. ayda ortalama tümör kalınlığı 4.5; 6.ayda 4.1; 12.ayda 4.1; 18.ayda 3.4; 24.ayda 3.0 ve 30.ayda 3.1 mm olarak bulundu. İlk ay ile 3.ay, 6.ay ve 12.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken 18.ay, 24.ay ve 30.ayda tümör kalınlığı ilk aya göre anlamlı olarak azaldı. Tümör kalınlığındaki istatistiksel olarak anlamlı azalmanın geç başlamasının nedeni bu hasta grubunda Ru-106 plak radyoterapisi sonrasında 6. ayda tümörde gerileme olmayan olguların bulunması yüzünden olabilir.

Shields ve arkadaşlarının 270 koroid melanomlu olgunun kombine plak radyoterapi ve TTT ile tedavi edildiği çalışmalarında, tedavi öncesi ortalama tümör taban çapı 11.0 (4.0-21.0) mm ve tümör kalınlığı 4.0 (2.0-9.0 mm) olarak saptanmıştır. Bu çalışmada, koroid melanomlarının çoğu arka kutupta foveolaya ve optik sinire ortalama 2 mm yakındır. 1 yılda ortalama tümör kalınlığı 2.3 mm'ye,

2 yılda ise 2.1 mm'ye düşmüş ve daha sonraki izlemde sabit kalmıştır. Tümör nüks oranı 2 yılda %2 ve 5 yılda %3 olarak bulunmuştur (50). Bizim çalışmamızda daha az sayıda hasta olmasına rağmen, ortalama 25.5 aylık izlem döneminde lokal nüks oranı %19.2 olarak Shields'ın çalışmasına göre daha fazla bulunmuştur. Ancak 2. yıldan sonra bizim çalışmamızda da, Shields'ın çalışmasındaki gibi ortalama tümör kalınlığı sabit kalmıştır.

Kombine tedavi uygulanan grupta 26 olgunun 3'üne (%11.5) tümör büyümesi nedeniyle enükleasyon ve 1'ine (%3.8) göz dışı yayılım nedeniyle egzenterasyon yapıldı. İsviçre'de Seregard ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 27 koroid melanomlu olguda kombine plak radyoterapi ve TTT uygulanmıştır. TTT uygulama endikasyonu olarak tümörün jukstapapiller veya jukstafoveal yerleşimli olması, tümör kenarında Ru-106 plak radyoterapi sonrası büyümenin gözlenmesi veya Ru-106 plak radyoterapi sonrası eksudasyonda anlamlı artış görülmesi olarak belirlenmiştir. Sekonder enükleasyon oranları %7.4 (27 hastanın 2'sinde) olarak bulunmuş ve kısa dönemde Ru-106 plak radyoterapi ile kombine TTT tedavisinin göz korumada başarılı olduğu sonucuna varmışlardır (53).

Çalışmamızda kombine Ru-106 plak radyoterapi ve TTT uygulanan grupta, tümörün optik disk ve makulaya olan yakınlığı nedeniyle görme keskinliği prognozu diğer gruba göre biraz daha kötü olmuştur. Tedavi öncesi olguların %65.4'ünde görme keskinliği 20/200 ve üzerinde iken, tedavi sonrası olguların %45.5'inde görme keskinliği 20/200 ve üzerindedir. Shields ve arkadaşlarının çalışmasında da, tedavi öncesi olguların %90'ının görme keskinliği 20/200'ün üzerinde iken tedavi sonrası olguların %54'ünün görme keskinliği 20/200'ün üzerindedir (50). Tedavi öncesine göre ortalama LogMar skalasına göre görme keskinliği hafif azalmakla birlikte genel olarak korunmuştur.

Komplikasyon olarak kombine Ru-106 plak radyoterapi ve TTT uygulanan grupta, 16 olguda (%61.5) retinopati, 6 olguda (%23.1) eksudatif retina dekolmanında artış, 5 olguda (%19.2) katarakt, 4 olguda (%15.4) vitreus hemorajisi, 2 olguda (%7.6) papillopati, 2 olguda (%7.6) vitreusa pigment dispersiyonu ve 1 olguda (%3.8) ptozis saptandı. Shields ve arkadaşlarının çalışmasında ise 5 yılda, olguların %38'inde papillopati, %18'inde makulopati, %18'inde maküler damar

tıkanıklığı, %7'sinde neovasküler glokom, %6'sında katarakt ve %2'sinde yırtıklı retina dekolmanı gelişmiştir (50). Bizim çalışmamızda ise neovasküler glokom hiçbir olguda görülmemiştir.

Retinopati gelişen olguların çoğunda tedavi gerekmemiştir. Yalnızca 3 olguya katarakt nedeniyle Fako-emulsifikasyon ve intraoküler lens yerleştirilmesi yapılmıştır. Vitreus hemorajisi gelişen olgularda hemoraji kendiliğinden rezorbe olmuştur. Eksudatif retina dekolmanında artış olan olgulara 1 mg/kg/gün sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmış ve izlemde subretinal sıvı absorbe olmuştur.

5.3.Ru-106 Plak Radyoterapisi ve PLSU:

Siliyer cisim ve periferik koroid melanomlarında ise parsiyel lamellar sklerouvektomi yöntemi kullanılarak lokal rezeksiyon tercih edilmektedir. Ancak hipotansif anestezi gerektirmesi, cerrahinin uzun sürmesi ve komplikasyonların fazla olması nedeniyle zor bir tedavi şeklidir (8,26).

PLSU ve sonrasında Ru-106 plak radyoterapi uyguladığımız 3 siliyer cisim melanomlu olgunun hepsinde lokal tümör kontrolü sağlanmıştır ve izlem süresinde hiçbirinde nüks görülmemiştir.

Damato ve arkadaşları, 286 uvea melanomlu olgunun 240'ına sadece transskleral lokal rezeksiyon ve 46'sına transskleral lokal rezeksiyon ve ardından Ru-106 plak radyoterapi uyguladıkları çalışmada 57 olguda lokal nüks saptamışlardır. Nüks gelişmesinde tümörün epitelioid tipte olması, optik disk veya foveolaya 1 disk çapından daha yakın olması, tümörün en geniş çapının 16 mm veya daha büyük olması ve plak radyoterapi uygulanmamış olması riski arttıran faktörler olarak bulunmuştur (79). Damato ve arkadaşları, transskleral lokal rezeksiyon ile önceleri lokal tümör nüksünün %30 olduğunu ancak plak radyoterapi ile lokal nüksün %10'a düştüğünü bildirmişler ve cerrahi sınırda tümör olup olmamasının histolojik olarak değerlendirilmesinin lokal tümör nüksünü önlemede güvenilir olmadığını belirtmişlerdir (80).

Çalışmamız, olgu sayısının az olması ve izlem süresinin kısa olması nedeniyle sınırlı olması ile birlikte PLSU ve plak radyoterapi uygulanan olguların hiçbirinde lokal nüks ve metastaz görülmemiştir.

6.SONUÇLAR

Plak radyoterapi günümüzde, uvea melanomlarının göz koruyucu tedavileri arasında en çok kullanılan yöntemdir.

Plak radyoterapide kullanılan radyoizotoplar arasında en sık kullanılanlardan biri olan Ru-106, seçilmiş endikasyonlarda diğer radyoisotoplarla benzer lokal tümör kontrolü sağlamasının yanında diğerlerine göre daha az komplikasyona neden olmaktadır.

Ru-106 plak radyoterapisi siliyer cisim, siliyokoroid ve koroid tümörlerinin tedavisinde primer veya sekonder olarak uygulanabilmektedir.

Bazı jukstapapiller yerleşimli tümörlerde tümörün arka sınırına yeterli radyasyon dozu ulaşmadığı için TTT ile kombine olarak uygulanması tümör nüksünü azaltmaktadır. Ayrıca Ru-106 plak radyoterapi uygulamasından 6 ay sonra tümörde gerileme olmayan olgularda ve seçilmiş bazı 5 mm'den kalın tümörlerde TTT ile kombine olarak uygulanması lokal tümör kontrolü şansını arttırmaktadır. Primer TTT yapılmış koroid melanomlarında nüks görülen olgularda da kombine plak radyoterapisi ve TTT ile lokal tümör kontrolü sağlanabilmektedir.

Ru-106 plak radyoterapisinden en az 1-2 yıl sonra katarakt cerrahisi sorunsuz olarak uygulanabilmektedir. Ru-106 plak radyoterapi veya kombine Ru-106 plak radyoterapi ve TTT sonrası, görme keskinliği ortalama LogMar skalasına göre genel olarak korunmaktadır.

Siliyer cisim melanomlarında parsiyel lameller sklerouveektomi ardından Ru-106 plak radyoterapi uygulanması tümörün skleraya yayılımını engellemekte ve rezidü tümörün kontrolünde başarı sağlamaktadır.

Kısa dönem takibimizde, Ru-106 plak radyoterapisinin uvea melanomu tedavisinde etkili ve güvenilir bir yöntem olduğu görülmüştür.

ÖZET

Uvea Melanomlarının Tedavisinde Ru-106 Plak Radyoterapisi

Uvea melanomu erişkinde en sık görülen ve ölüme neden olan primer göz içi tümörüdür. Geçmişte en sık kullanılan tedavi yöntemi olan enükleasyon yerine günümüzde göz koruyucu yöntemler daha çok tercih edilmektedir. Göz koruyucu yöntemler arasında radyoterapi, transpupiller termoterapi; lokal rezeksiyon yer alır. Tedavi seçimini etkileyen faktörler arasında tümörün boyutu, yerleşim yeri, tümörün aktivasyonunu gösteren risk faktörleri, etkilenen gözün görme keskinliği, diğer gözün durumu, hastanın yaşı, genel sağlık durumu ve hastanın tercihi yer almaktadır. Plak radyoterapi uvea melanomlarının tedavisinde günümüzde en çok tercih edilen tedavi yöntemidir.

Ru-106 plak radyoterapinin uvea melanomunun tedavisinde etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla uvea melanomu tanısı almış toplam 65 olguya Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. Plak radyoterapi, 36 olguda tek tedavi olarak, 26 olguda TTT ile kombine olarak ve 3 olguda PLSU cerrahisi sonrası uygulandı.

Hastalar yaş, cinsiyet, sistemik hastalık varlığı, başlangıç görme keskinliği, başlangıç tümör çapı ve kalınlığı, subretinal sıvı varlığı, tümör apeksine ve tabanına uygulanan radyasyon dozu ve doz hızı, takiplerde tümör kalınlığındaki değişim, tedavi komplikasyonları, son görme keskinliği, nüks oranı, enükleasyon oranı ve metastaz açısından incelendi.

Ru-106 plak radyoterapisi 1.grupta siliyokoroid ve koroid melanomlarında tek tedavi olarak; 2. grupta koroid melanomlarında transpupiller termoterapi ile birlikte ve 3. grupta siliyer cisim melanomlarında PLSU cerrahisinden sonra çevredeki uveada kalan tümör hücrelerini yok etmek için uygulandı.

1. grupta koroid ve siliyokoroid melanomu olan 36 olguya primer Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. Ortalama en geniş tümör çapı 9.9 (6-15) mm idi. Ortalama ilk tümör kalınlığı 5.5 (3-8) mm idi. Ortalama izlem süresi 19.4 (1-53) ay idi. Ru-106 plak radyoterapisinden sonra ortalama tümör kalınlığı 3.ayda 4.0 mm; 6.ayda 3.2

mm; 12.ayda 2.8 mm; 18.ayda 2.8 mm; 24.ayda 2.7 mm ve 30.ayda 2.6 mm olarak bulundu. İlk ayla 3.ay arasındaki tümör kalınlığındaki değişim anlamlı bulunmazken, ilk aya göre diğer aylardaki tümör kalınlığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Ru-106 plak radyoterapisi grubunda, olguların 9'unda (%25.0) radyasyon retinopatisi, 8'inde (%22.2) vitreus hemorajisi, 8'inde (%22.2) katarakt, 3'ünde (%8.4) eksudatif retina dekolmanında artış, 2'sinde (%5.6) radyasyon papillopatisi, 2'sinde (%5.6) iskemik makulopati, 1'inde (%2.8) ptozis, 1'inde (%2.8) vitreusa pigment dispersiyonu ve 1'inde (%2.8) koroid dekolmanı gelişti. Radyasyon retinopatisi gelişen olguların çoğuna tedavi gerekmemiştir. Katarakt nedeniyle 1 olguya katarakt cerrahisi yapılmıştır. Vitreus hemorajisi gelişen 2 olguya hemorajinin gerilememesi nedeniyle enükleasyon yapılmıştır. Eksudatif retina dekolmanında artış olan olgulara 1 mg/kg/gün sistemik kortikosteroid tedavisi uygulanmıştır ve bu olgularda subretinal sıvı absorbe olmuştur.

1 olguya (%2.8) tümör büyümesi ve 2 olguya (%5.6) gerilemeyen vitreus hemorajisi nedeniyle toplam 3 olguya (%8.3) enükleasyon yapıldı. Ru-106 plak radyoterapisi ile tedavi edilen bu grupta lokal nüks oranı % 2.8 ve lokal tümör kontrolü %97.2 olarak bulundu. Hiçbir olguda metastaz görülmedi. Hiçbir olguda izlem süresi boyunca ölüm olmadı.

2. grupta koroid melanomu olan 26 olguya kombine Ru-106 plak radyoterapisi ve TTT uygulandı. En geniş tümör çapı ortalama 9.4 (6.0-12.0) mm idi. Tedaviden önce ortalama tümör kalınlığı 5.6 (2-9) mm idi. Ortalama izlem süresi 25.5 (6.0-51.0) ay idi. Tedavi sonrası 3. ayda ortalama tümör kalınlığı 4.5; 6.ayda 4.1; 12.ayda 4.1; 18.ayda 3.4; 24.ayda 3.0 ve 30.ayda 3.1 mm olarak bulundu. İlk ay ile 3.ay, 6.ay ve 12.ay arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken 18.ay, 24.ay ve 30.ayda tümör kalınlığı ilk aya göre anlamlı olarak azaldı. TTT ortalama 2.7 (1-6) seans uygulandı.

Kombine TTT ve Ru-106 plak radyoterapisi grubunda, komplikasyon olarak 16 olguda (%61.5) retinopati, 6 olguda (%23.1) eksudatif retina dekolmanında artış, 5 olguda (%19.2) katarakt, 4 olguda (%15.4) vitreus hemorajisi, 2 olguda (%7.6) papillopati, 2 olguda (%7.6) pigment dispersiyonu ve 1 olguda (%3.8) ptozis

saptandı. Retinopati gelişen olguların çoğunda tedavi gerekmedi. Yalnızca 3 olguya katarakt nedeniyle Fako-emulsifikasyon ve intraoküler lens yerleştirilmesi yapıldı. Vitreus hemorajisi gelişen olgularda, hemoraji kendiliğinden rezorbe oldu. Eksudatif retina dekolmanında artış olan olgulara 1 mg/kg/gün sistemik kortikosteroid tedavisi uygulandı ve tedavi sonrası subretinal sıvı absorbe oldu.

3 olguya (%11.5) tümör büyümesi nedeniyle enükleasyon ve 1 olguya (%3.8) göz dışı yayılım nedeniyle egzenterasyon yapıldı. Çalışma süresi boyunca lokal nüks oranı %19.2 olarak bulundu. Lokal tümör kontrolü %84.6 olarak saptandı. Hiçbir olguda metastaz görülmedi. Hiçbir olguda çalışma süresi boyunca ölüm görülmedi.

3. grupta ise siliyer cisim melanomu olan 3 olguya PLSU sonrası Ru-106 plak radyoterapisi uygulandı. Cerrahi öncesi ortalama tümör kalınlığı 7.7 (7-9) mm idi. İzlem süresi ortalama 28 (10-50) ay idi. Tedavi sonrası nüks veya metastaz saptanmadı.

Ru-106 plak radyoterapisinden en az 1-2 yıl sonra katarakt cerrahisi uygulandı ve olguların hiçbirinde herhangi bir komplikasyon görülmedi. Ru-106 plak radyoterapisi veya kombine Ru-106 plak radyoterapisi ve TTT sonrası, Logmar skalasına göre görme keskinliği genel olarak korundu.

Sonuç olarak, kısa dönemde seçilmiş uvea melanomlu olguların tedavisinde Ru-106 plak radyoterapi, tek başına, TTT ile kombine edilerek veya PLSU sonrası uygulanan etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: PLSU, Ru-106 plak radyoterapi, TTT, tümör kalınlığı, uvea melanomu.

SUMMARY

Ru-106 Plaque Radiotherapy in the Treatment of Uveal Melanoma

Uveal melanoma is the most common primary malignant intraocular tumor in adults. In the past, the most common treatment method was enucleation but recently, globe sparing methods have become more popular. Globe sparing treatment methods are radiotherapy, transpupillary thermotherapy and local resection. The factors that affect treatment selection are tumor base size, tumor thickness, location, the risk factors for tumor activation, visual acuity of the affected eye, state of the fellow eye, age of the patient, general health state, patient's preference. Plaque radiotherapy is the most preferred method in the treatment of uveal melanoma.

To evaluate the efficacy and safety of Ru-106 plaque radiotherapy in the treatment of uveal melanoma, 65 patients with uveal melanoma were treated with Ru-106 plaque radiotherapy. Plaque radiotherapy was used as a single treatment in 36 patients, in combination with TTT in 26 patients and after PLSU in 3 patients.

In all patients age, sex, presence of systemic disease, initial visual acuity, initial largest tumor diameter, initial tumor thickness, presence of subretinal fluid, radiation dose and radiation dose rate at the tumor apex and base, change in tumor thickness during the follow up, treatment complications, last visual acuity, recurrence rate, enucleation rate and metastasis were evaluated.

In the first group, Ru-106 plaque radiotherapy was applied as primary treatment in patients with ciliochoroidal and choroidal melanoma. In the second group, combined Ru-106 plaque radiotherapy and TTT was done to treat selected cases of choroidal melanoma and in the third group, plaque radiotherapy was done following PLSU to treat any possible remaining tumor cells in the surrounding uvea.

In the first group, there were 36 patients with ciliochoroid and choroidal melanoma treated with plaque radiotherapy only. The mean largest basal diameter of the tumor was 9.9 (6-15) mm. The mean initial tumor thickness was 5.5 (3-8) mm. The mean follow-up period was 19.4 (1-53) months. After the plaque radiotherapy the mean tumor thickness was 4.0 mm at 3 month; 3.2 mm at 6 month; 2.8 mm at 12

months; 2.8 mm at 18 months; 2.7 mm at 24 months and 2.6 mm at 30 months. The change in tumor thickness between baseline and 3 month was not significant but with regard to the initial, tumor thickness decreased significantly at the other months.

Complications in the Ru-106 plaque radiotherapy group, included radiation retinopathy in 9 patients (25.0%), vitreous hemorrhage in 8 patients (22.2%), cataract in 8 patients (22.2%), increase in exudative retinal detachment in 3 patients (8.4%), radiation papillopathy in 2 patients (5.6%), ischemic maculopathy in 2 patients (5.6%), ptosis in 1 patient (2.8%), pigment dispersion into vitreous cavity in 1 patient (2.8%) and choroidal detachment in 1 patient (2.8%). Most of the patients with radiation retinopathy did not require any treatment. Cataract surgery was done to only one patient. Enucleation was done to 2 patients with nonresolving vitreous hemorrhage. For the patients with increase in exudative retinal detachment, 1 mg/kg/day systemic corticosteroid treatment was given and after the treatment subretinal fluid was absorbed.

Enucleation was done in one patient (2.8%) due to tumor recurrence and in 2 patients (5.6%) due to nonresolving vitreous hemorrhage. The local recurrence rate was 2.8% and the local tumor control rate was 97.2%. None of the patients developed metastasis and tumor related death.

In the second group, combined plaque radiotherapy and TTT were done in 26 patients with choroidal melanoma. The largest basal tumor diameter was 9.4 (6.0-12.0) mm. The mean initial tumor thickness was 5.6 (2.0-9.0) mm. The mean follow-up period was 25.5 (6.0-51.0) months. The mean tumor thickness was 4.5 mm at 3 month, 4.1 mm at 6 month, 4.1 mm at 12 months, 3.4 mm at 18 months, 3.0 mm at 24 months and 3.1 mm at 30 months. The change in tumor thickness with regard to baseline was not significant at 3, 6 and 12 months but decrease in tumor thickness was significant at the other months. The mean number of TTT session was 2.7 (1-6).

Complications of combined Ru-106 plaque radiotherapy and TTT included retinopathy in 16 patients (61.5%), increase in exudative retinal detachment in 6 patients (23.1%), cataract in 5 patients (19.2%), vitreous hemorrhage in 4 patients (15.4%), papillopathy in 2 patients (7.6%), pigment dispersion into vitreous cavity in 2 patients (7.6%) and ptosis in 1 patient (3.8%). Most of the patients with retinopathy

did not require any treatment. Cataract surgery was done to only 3 patients. Vitreous hemorrhage was resorbed spontaneously in patients with vitreous hemorrhage. Patients with increase in exudative retinal detachment were treated with 1 mg/kg/day systemic corticosteroid treatment and after the treatment subretinal fluid was absorbed.

Enucleation was done to 3 patients (11.5%) due to tumor recurrence and exenteration was done to 1 patient (3.8%) due to orbital invasion. The local recurrence rate during the follow-up was 19.2 % and the local tumor control rate was 84.6%. None of the patients developed metastasis and death.

In the third group, plaque radiotherapy was done in 3 patients following PLSU. The initial tumor thickness was 7.7 (7.0-9.0) mm. The mean follow-up period was 28 (10-50) months. No recurrence, metastasis and death were seen during the follow-up.

Cataract surgery was done minimum one or two years after Ru-106 plaque radiotherapy without any complication. At the end of the study, according to the LogMar scale visual acuity was generally well preserved.

In conclusion, Ru-106 plaque radiotherapy is an effective and safe method either alone, combined with TTT or after PLSU in the treatment of selected patients with uveal melanoma at short term.

Key words: PLSU, Ru-106 plaque radiotherapy, TTT, tumor thickness, uveal melanoma.

KAYNAKLAR

- 1- Kalkman E, Baxter G. Melanoma. Clin Radiol 2004; 59: 313-326.
- 2- Richtig E, Langmann G, Müllner K, Smolle J. Ocular melanoma: Epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi. Ophthalmologica 2004; 218: 111-114.
- 3- Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Gragoudas ES, Albert DM. Epidemiologic aspects of uveal melanoma. Surv Ophthalmol 1988; 32:239-251.
- 4- Char DH. Ocular Melanoma. Surg Clin North Am 2003; 83: 253-274.
- 5- Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors. A Text and Atlas. Philadelphia: Saunders, 1992: 11-24.
- 6- Shields JA. Management of posterior uveal melanoma: Past, present, future. Retina 2002; 22:139-142.
- 7- Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells? Br J Ophthalmol 1978; 62:420-425.
- 8- Shields JA, Shields CL. Current management of posterior uveal melanoma. Mayo Clin Proc 1993;68:1196-1200.
- 9- Hungerford J. Uveal melanoma. Eur J Cancer 1993; 29:1368-1372.
- 10- McLean IW, Saraiva VS, Burnier MN. Pathological and prognostic features of uveal melanomas. Can J Ophthalmol 2004; 39:343-350.
- 11- Munzenrider JE. Uveal melanomas: Conservation treatment. Hem Oncol Clin North Am 2001; 15:389-402.
- 12- Silcock A. Hereditary sarcoma of eyeball in three generations. Br Med J 1892; 1: 1079.
- 13- Lynch HT, Fusaro RM, Danes BS. A review of hereditary malignant melanoma including biomarkers in familial atypical multiple, mole melanoma syndrome. Cancer Genet Cytogenet 1983; 8: 325-358.

- 14- Taylor MR, Guerry D, Bondi EE. Lack of association between intraocular melanoma and cutaneous dysplastic nevi. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 478-482.
- 15- Greene MH, Sanders RJ, Chu FC. Reply to letter to the editor. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 115-117.
- 16- Foster WJ, Fuller CE, Perry A, Harbour JW. Status of the NF1 tumor suppressor locus in uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1311-1315.
- 17- Honavar SG, Singh AD, Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Iris melanoma in a patient with neurofibromatosis. *Surv Ophthalmol* 2000;45:231-236.
- 18- Jay M, McCartney A. Familial malignant melanoma of the uvea and p53: A Victorian detective story. *Surv Ophthalmol* 1993; 37:457-462.
- 19- Conlon MR, Albert DM. Uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33(2):67-76.
- 20- Ganley JP, Comstock GW. Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1973; 76: 19-25.
- 21- Lois N, Shields CL, Shields JA, De Potter P, Ramsey MS. Trifocal uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1997;124:848-850.
- 22- Singh AD, Rennie IG, Seregard S, Giblin M, McKenzie J. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:419-426.
- 23- Tucker MA, Shields JA, Hartge P. Sunlight exposure as risk factor for intraocular malignant melanoma. *N Engl J Med* 1985; 313:789-792.
- 24- McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983;96:502-509.
- 25- Grossniklaus HE, Brown HH, Glasgow BJ, Murray TG, Shetlar DJ, Wilson DJ, Holds JB, eds. Melanocytic tumors. In: *Ophthalmic pathology and intraocular tumors*, American Academy of Ophthalmology. USA: Leo, 2003: 225-254.
- 26- Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 161-195.

- 27- Lederer DE, Edelstein C. Choroidal melanoma: Clinical presentation and differential diagnosis. *Can J Ophthalmol* 2004;39:358-364.
- 28- Rennie IG. Things that go bump in the light. The differential diagnosis of posterior uveal melanomas. *Eye* 2002; 16: 325-346.
- 29- Shields CL, Demirci H, Materin MA, Marr BP, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2004; 39:351-357.
- 30- Shields CL, Shields JA, Kıratlı H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995; 102:1351-1361.
- 31- Shields CL, Cater J, Shield JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 360-364.
- 32- Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:244-251.
- 33- Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 256 consecutive cases: Outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2001; 23:763-776.
- 34- Hungerford JL. Current trends in the treatment of ocular melanoma by radiotherapy. *Clin Exp Ophthalmol* 2003; 31:8-13.
- 35- Augsburger JJ, Gamel JW, Lauritzen K, Brady LW. Cobalt-60 plaque radiotherapy vs enucleation for posterior uveal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1990; 109: 585-592.
- 36- Cruess AF, Augsburger JJ, Shields JA, Brady LA, Markoe AM, Day JL. Regression of posterior uveal melanomas following cobalt-60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1716-1719.
- 37- Cruess AF, Augsburger JJ, Shields JA, Donoso LA. Visual results following cobalt plaque radiotherapy for posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* 1984; 91:131-136.

- 38- Lommatzsch PK. β -Irradiation of choroidal melanoma with Ru-106 applicators. Arch Ophthalmol 1983; 101: 713-717.
- 39- Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Longterm follow-up of Ru-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2000; 238: 129-137.
- 40- Kaiserman I, Anteby I, Chowers I, Blumenthal EZ, Kliers I, Pe'er J. Post-brachytherapy initial tumour regression rate correlates with metastatic spread in posterior uveal melanoma. Br J Ophthalmol 2004;88: 892-895.
- 41- Sia S, Harper C, McAllister I, Perry A. Iodine-125 episcleral plaque therapy in uveal melanoma. Clin Exp Ophthalmol 2000; 28:409-413.
- 42- Quivey JM, Char DH, Phillips TL, Weaver KA, Castro JR, Kroll SM. High intensity 125-iodine (I-125) plaque treatment of uveal melanoma. Int J Rad Oncol Biol Phys 1993; 26:613-618.
- 43- Packer S, Stoller S, Lesser ML, Mandel FS, Finger PT. Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. Ophthalmology 1992; 99:767-774.
- 44- Finger PT, Berson A, Szechter A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma. Ophthalmology 1999; 106: 606-613.
- 45- Damato B. Ocular Tumours: Diagnosis and Treatment. Oxford: Butterworths Heinemann, 2000: 209-223.
- 46- Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, Freire J. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 mm thick) in 354 consecutive patients. Ophthalmology 2002; 109:1838-1849.
- 47- Shields CL, Shields JA, Karlsson U. Enucleation following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma: Histopathologic findings. Ophthalmology 1990; 97: 1665-1670.
- 48- Korver JG, Oosterhuis JA, De Wolff Rouendal D, Kemme H. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. Br J Ophthalmol 1997; 81:234-239.

- 49- Keunen JEE, Korver JG, Oosterhuis JA. Transpupillary thermotherapy of choroidal melanoma with or without brachytherapy: A dilemma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:987-988.
- 50- Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, Materin M, Brady LW. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120:933-940.
- 51- Karlsson UL, Augsburger JJ, Shields JA. Recurrence of posterior uveal melanoma after C0-60 episcleral plaque therapy. *Ophthalmology* 1989; 96:382-388.
- 52- Oosterhuis JA, Journee de Korver HG, Keunen JEE. Transpupillary thermotherapy: Results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:157-162.
- 53- Seregard S, Landau I. Transpupillary thermotherapy as an adjunct to ruthenium plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79:19-22.
- 54- Damato B. Developments in the management of uveal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2004;32:639-647.
- 55- Emara K, Weisbrod DJ, Sahgal A, McGowan H, Jaywant S, Michaels H, Payne D, Pintilie M, Laperriere NJ, Simpson ER. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: Preliminary results. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;59:94-100.
- 56- Georgopoulos M, Zehetmayer M, Ruhswurm I, Toma-Bstaendig S, Segur-Eltz N, Sacu S. Tumour regression of uveal melanoma after ruthenium-106 brachytherapy or stereotactic radiotherapy with gamma knife or linear accelerator. *Ophthalmologica* 2003;217:315-319.
- 57- The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: Initial mortality findings. COMS report no10. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 779-796.

- 58- Lincoff H, McLean J, Long R. The cryosurgical treatment of intraocular tumors. *Am J Ophthalmol* 1967; 63: 389-399.
- 59- Brovkina AF, Ziangirova GG, Kornarov BA. Cryodestruction of choroidal melanomas. *Vestn Ophthalmol* 1977;2: 61-63.
- 60- Wilson DJ, Klein ML. Cryotherapy as a primary treatment for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 400-403.
- 61- The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III. Initial mortality findings. COMS report no.18. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:969-982.
- 62- The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma. COMS report no 5. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:1537-1544.
- 63- Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS Report no. 15. *Arch Ophthalmol* 2001;119:670-676.
- 64- Shields JA, Shields CL, Potter PD, Cu-Unjieng A, Hernandez C, Brady LW. Plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33(3): 129-135.
- 65- Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater Jacqueline, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 170-177.
- 66- Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol* 1999;127:579-589.
- 67- Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater Jacqueline, Brady LW. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 97-102.

- 68- Kaiserman I, Anteby I, Chowers I, Blumenthal EZ, Kliers I, Pe'er J. Changes in ultrasound findings in posterior uveal melanoma after Ruthenium-106 brachytherapy. *Ophthalmology* 2002; 109: 1137-1141.
- 69- Lommatzsch PK. Results after β irradiation (Ru-106) of choroidal melanomas: 20 years' experience. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 844-851.
- 70- Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1579-1587.
- 71- Shields CL, Shields JA, Karlsson U. Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma: Clinical findings. *Ophthalmology* 1989; 96:919-924.
- 72- Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E. Long-term follow-up of Ru-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:129-137.
- 73- Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM. Conservative treatment of uveal melanoma: Probability of eye retention after proton treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15:553-558.
- 74- Cruess AF, Augsburger JJ, Shields JA. Regression of posterior uveal melanomas following cobalt-60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology* 1984; 91:1716-1719.
- 75- Summanen P, Immonen I, Kivela T. Radiation related complications after ruthenium plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:732-739.
- 76- Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 609-614.
- 77- Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeeke Kemme HM, De Wolff Rouendal D. Transpupillary thermotherapy by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol* 1992; 82:185-191.

- 78- Diaz CE, Capone A, Grossniklaus HE. Clinicopathological findings in recurrent choroidal melanoma after transpupillary thermotherapy. *Ophthalmology* 1998; 105:1419-1424.
- 79- Damato BE, Paul J, Foulds WS. Risk factors for residual and recurrent uveal melanoma after trans-scleral local resection. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:102-108.
- 80- Damato BE. Adjunctive plaque radiotherapy after local resection of uveal melanoma. *Front Radiat Ther Oncol* 1997; 30: 123-132.



EK 1:

Ru-106 plak radyoterapisi tedavi planı

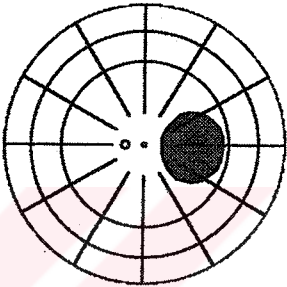
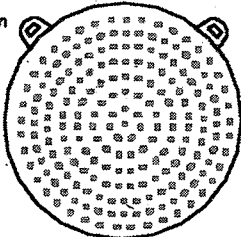
Treatment Plan

Clinic: Ankara Univ Tip Fak	
Patient's number: 0	
Patient's misc:	
Date of plaque placement:	Wednesday 06/26/02
Time of plaque placement:	12:30
Date of plaque removal:	Wednesday 07/03/02
Time of plaque removal:	11:29
Duration of implant:	167.0 (hours)

Name of plaque:	Plaque (untitled)
Nominal diameter:	20.00 mm
Number of seeds:	200 (Ru106)
Avg. strength per Ru-106 seed:	0.065 U (0.065MBq)
Total Ru-106 strength of plaque:	12.95 U (12.95MBq)
Date of activity exact:	06/26/02
Time of activity exact:	12:30

Maximum height of tumor:	6.000 mm
Radial dimension (COMS BM):	12.00 mm
Circumferential dimension:	12.00 mm
Longest dimension of tumor:	12.00 mm
Nominal width of tumor:	12.00 mm
Surface area of tumor:	122.0 mm^2
Portion of retinal surface:	8.250 %
Approx volume of tumor:	0.244 cc

Lot #s
unknown



Dose calc. mode: Standard, Line, F[0], B[r], PVis		
Plaque CAX depth (mm)	Avg. dose rate (cGy/hr)	Total Dose (Gy)
0.00 (external sclera)	6009	10034
1.00 (inner sclera)	482.3	805.4
2.00	325.3	543.2
3.00	232.6	388.4
4.00	167.0	278.8
5.00	118.0	197.0
6.00 (COMS 5 mm)	81.10	135.4
7.00	53.91	90.02
8.00	34.28	57.24
9.00	20.63	34.46
10.00	11.71	19.56

Critical Site	Avg. dose rate (cGy/hr)	Total Dose (Gy)
Prescription point	53.92	90.04
Sclera	482.3	805.4
Optic disc	12.29	20.52
Opposite retina	0	0
Lens	0.005	0.008
Eye origin	2.741	4.577
Macula (posterior pole)	111.9	186.8
Tumor apex	53.92	90.04

RADIATION SAFETY SURVEYS:	
In: OR#	mR/hr meter
signature	date
Out: OR#	mR/hr meter
Patient	mR/hr meter
#seeds returned	misc
signature	date
AJCC Classification	
Echographic (CxRt-I) x x	

Dist. from plaque (mm)
7.001 (apex of tumor)
1.000 (from plaque center)
13.54 (center to center)
23.00 (from plaque center)
17.76 (center to center)
12.00 (from plaque center)
9.948 (center to center)
7.001 (from plaque center)

Dose constants: Ru-106 0.82 @1 mm
Dose calc. data: from the built-in resources



Physicist: Put your name here, Oncologist: Put your name here, Approved _____
Ankara Univ Tip Fak
Plaque Simulator V 3.20 000603182 06/27/02 13:33