



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÜVEAL MALİGN MELANOM TANISI OLAN HASTALARIN UZUN DÖNEM
TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. ÜMİT YAŞAR GÜLESER

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. DİDAR UÇAR
İSTANBUL – 2020

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÜVEAL MALİGN MELANOM TANISI OLAN HASTALARIN UZUN
DÖNEM TEDAVİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

GÖZ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. ÜMİT YAŞAR GÜLESER

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. DİDAR UÇAR
İSTANBUL – 2020

ÖNSÖZ

Bilgi, yardım ve tecrübeleriyle eğitimimde büyük emekleri olan, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma şansı bulduğum değerli Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Osman Şevki ARSLAN'a , değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Güzin İSKELELİ'ye, Prof. Dr. Yılmaz ÖZYAZGAN'a, Prof. Dr. Nevbahar TAMÇELİK'e , Prof. Dr. Velittin OĞUZ'a, Prof. Dr. Gülipek TİGREL'e, Prof. Dr. Solmaz AKAR'a, Prof. Dr. Emel BAŞAR'a, Prof. Dr. Özcan OCAKOĞLU'na, Prof. Dr. M. Akif ÖZDAMAR'a, Prof. Dr. Rengin YILDIRIM'a, Prof. Dr. Sema ARVAS'a, Prof. Dr. Hüseyin YETİK'e, Prof. Dr. Erdoğan CİCİK'e, Doç. Dr. Ceyhun ARICI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Cezmi DOĞAN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Sadece tezimin oluşumunda ve yönlendirilmesinde yardımlarını esirgememekle kalmayan, ayrıca asistanlık eğitimim boyunca bana destek olan, birlikte çalışmaktan her zaman zevk aldığım ve onur duyduğum Doç. Dr Ahmet Murat SARICI' ya ve saygıdeğer tez hocam Doç. Dr. Didar UÇAR'a gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

Başta Uzm. Dr. Mustafa HEPOKUR, Uzm. Dr. Bilge BATU, Uzm. Dr. Ozan BURGAZDERE, Uzm. Dr. Atilla ŞAHİN, Dr. Burak MERGEN, Dr. Busenur GÖNEN, Dr. Seda SERT, Dr. Gülşah TEZCAN, Dr. Selva SAVAŞER olmak üzere birlikte çalıştığım tüm uzmanlık öğrencisi arkadaşlarıma teşekkür ederim. Hayatım boyunca yanımda olan, maddi ve manevi desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Ümit Yaşar GÜLESER

İstanbul 2020

İÇİNDEKİLER

Başlık	Sayfa
SİMGE VE KISALTMALAR	I
ŞEKİLLER DİZİNİ	II
TABLOLAR DİZİNİ	IV
ETİK KURUL ONAYI	V
ÖZET (TÜRKÇE)	VII
ÖZET (İNGİLİZCE)	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Üveal Melanom	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk Faktörleri	3
2.1.3. Koroidal ve Siliyer Cisim Melanomu	6
2.1.4. İris Melanomu	10
2.2. Tanı	12
2.3. Ayırıcı Tanı	16
2.4. Tedavi	18
2.5. Prognoz	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hastalar	27
3.2. Yöntem	27
3.3. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	60
7. KAYNAKLAR	61
ÖZGEÇMİŞ	73
İNTİHAL TARAMA RAPORU	75

SİMGE VE KISALTMALAR

ÜM: Üveal Melanom

KMM: Koroidal Malign Melanom

SCM: Siliyer Cisim Melanom

COMS: Collaborative Ocular Melanoma Study

AJCC: American Joint Committee on Cancer

USG: Ultrasonografi

UBM: Ultrasonografik Biomikroskopi

OKT: Optik Kohorens Tomografi

OKTA: Optik Kohorens Tomografi Anjiyografi

FFA: Fundus Floresein Anjiyografi

ICG: İndosiyanin Yeşili Anjiyografi

FOF: Fundus Otofloresans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET-BT: Pozitif Emisyon Tomografi – Bilgisayarlı Tomografi

İBT: İyot-125 Brakiterapi

GKRC: Gamma Knife radyocerrahi

EİDGK: En İyi Düzeltilmiş Görme Keskinliği

RPE: Retina Pigment Epiteli

CHRPE: Konjenital Retina Pigmen Epitel Hipertrofisi

TTT: Transpupiller Termoterapi

FDT: Fotodinamik Tedavi

TSR: Transskleral Rezeksiyon

RR: Radyasyon Retinopatisi

RM: Radyasyon Makülopatisi

RON: Radyasyon Optik Nöropatisi

NVG: Neovasküler Glokom

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Üvea ve sklerada okülodermal melanositozis

Şekil 2.2 A: Risk faktörü içermeyen koroidal nevüs B: Üzerinde drusen bulunan risk faktörü içermeyen koroidal nevüs C: Portakal renginde lipofuskin pigmenti ve subretinal sıvı içeren malign dönüşüm açısından risk faktörü içeren koroidal nevüs

Şekil 2.3 A: Amelanotik KMM B: Kubbe şeklinde melanotik KMM C: Portakal renkli lipofuskin pigmenti içeren jukstapapiller KMM

Şekil 2.4 A: İris ve açığı invazyonu olan lentiküler basıya neden olan büyük SCM

B: Pupiller distorsiyona neden olan iridosilyer melanom

Şekil 2.5 A: Episkleral sentinal dilate damar B: Ekstraoküler yayılıma bağlı kahverengi epibulber kitle C: Retroillüminasyonda SCM görünümü

Şekil 2.6 A: Ön kamara açısını invaze eden iris melanomu B: Tapioca iris melanomu

Şekil 2.7 A: Diffüz iris melanomu B: Gonyoskopide yaygın açığı tutulumu

Şekil 2.8 A: Kubbe şeklinde içinde akustik boşluk düşük iç reflektivite gösteren KMM

B: Bruch membranı rüptürüne bağlı mantar şeklinde büyük KMM

Şekil 2.9 Silyer cisim melanomu UBM görüntüsü

Şekil 2.10 KMM FFA görüntüleri

Şekil 2.11 Maküler yerleşimli küçük KMM erken ve geç fazlardaki ICG görüntüleri

Şekil 2.12 A: Hafif hipootofloresan küçük koroidal nevüs B: Risk faktörü olarak lipofuskin pigmenti içeren koroidal nevüste hiperotofloresan görünüm C: Orta boyut koroidal melanomda hipootofloresan zeminde lipofuskin pigmentine bağlı hiperotofloresan alanlar

Şekil 2.13 Kubbe şeklinde KMM OKT görüntüsü (Subretinal sıvı ve lipofuskin depositleri)

Şekil 2.14 Koryokapiller segment OKTA görüntüsünde KMM ile uyumlu anlamlı vasküler ağ

Şekil 2.15 Psödomelanomlar A: Melanositom B: Koroidal hemanjiyom C: Osteom D: Koroidal metastaz E: RPE hiperplazisi F: CHRPE

Şekil 2.16 A: İris Nevüsü B: İris pigment epitel kisti C ve D: Stromal iris kisti E ve F: İris metastazı

- Şekil 2.17 Küçük koroidal melanom TTT tedavisi öncesi ve sonrası görüntüsü
- Şekil 2.18 KMM A: Plak brakiterapi tedavi öncesi B: Tedavi sonrası
- Şekil 2.19 Radyasyon retinopatisi A: Brakiterapi sonrası foveada eksuda mikrohemoraji ve maküla ödemi B: Jukstapapiller KMM brakiterapi sonrasında peripapiller yumuşak eksuda ve intraretinal hemorajiler
- Şekil 2.20 Brakiterapi tedavisi sonrasında gelişen toksik tümör sendromu
- Şekil 2.21 A: İridosilyer melanom B: İridosiklektomi sonrası C: İris melanomu D: İridotrabekülektomi sonrası
- Şekil 4.1 Cinsiyete göre Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi
- Şekil 4.2 Üveal melanomların yerleşim yerine göre Kaplan-Meier sağ kalım analizi
- Şekil 4.3 Üveal melanom Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi
- Şekil 4.4 İBT tedavisinde Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi
- Şekil 4.5 Enükleasyon tedavisi alanlarda Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi
- Şekil 4.6 GKRC tedavisi alanlarda Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi
- Şekil 4.7 TTT tedavisi alanlarda Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi
- Şekil 4.8 Orta ve büyük melanomlarda GKRC ve İBT tedavi gruplarının Kaplan-Meier sağ kalım analizi
- Şekil 4.9 AJCC T3 melanomlarda İBT ve enükleasyon tedavi gruplarının Kaplan-Meier sağ kalım analizi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Koroidal Nevüsten Melanom Gelişimi Risk Faktörleri

Tablo 2.2 COMS Oküler Melanom Sınıflandırması

Tablo 2.3 The AJCC Posterior Üveal Melanom Sınıflandırması T Evresi

Tablo 2.4 The AJCC Posterior Üveal Melanom Sınıflandırması T Kategorisi Alt Gruplar

Tablo 2.5 AJCC Posterior Üveal Melanom Bölgesel Lenf Nodu ve Uzak Metastaz Sınıflandırması

Tablo 2.6 AJCC Posterior Üveal Melanom (Koroid ve Siliyer Cisim) Evrelemesi

Tablo 2.7 AJCC Sınıflandırması Histolojik Grade

Tablo 2.8 İris Melanomu AJCC Sınıflandırılması

Tablo 4.1 GKRC ve İBT Tedavisi Alan Orta ve Büyük Melanomlu Hastaların Klinik Özellikleri

Tablo 4.2 Orta ve Büyük Melanomlu Hastalarda GKRC ve İBT Tedavi Sonuçları

Tablo 4.3 İBT ve Enükleasyon Tedavisi AJCC Sınıflandırması T3 Evresindeki Posterior Melanomların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonucu Karşılaştırılması

Tablo 4.4 İBT ve TTT Tedavisi AJCC Sınıflandırması T1 Evresindeki Koroidal Melanomların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonucu Karşılaştırılması

Tablo 4.5 AJCC Sınıflandırması T Kategorisine Göre Tedavi Gruplarının Lokal Rekürrens ve Metastaz Açısından Karşılaştırılması

Tablo 5.1 Mevcut Çalışma ve Literatürdeki Yayınlanmış GKRC Çalışmalarının Tümör Özellikleri, Tedavi dozu ve Sonuçları

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 20/11/2019-177964



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Ümit Yaşar
GÜLESER'in etik kurul kararı
A-01

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :31.10.2019 tarih, 86977808-604.01.03-167017 sayılı yazı

Anabilim Dalımız öğretim üyesi **Doç.Dr.Ahmet Murat SARICI'nın** danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Ümit Yaşar GÜLESER'in** yürütücülüğünde "**Üveal Malign Melanom Tanısı Olan Hastaların Uzun Dönem Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**" başlıklı Uzmanlık Tezi (RETROSPEKTİF) hakkında ilgi yazınız ve ekleri **19 Kasım 2019** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Gökhan İPEK
Bölüm Başkanı

NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir

Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbul.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE6E73LR3>
Ayrıntılı bilgi için iritibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

İÜC Tarih ve Sayı: 11/03/2020-41298



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Uzm.Öğr.Dr.Ümit Yaşar
GÜLESER'in etik kurul kararı
H-11

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :10.02.2020 tarihli,22997 sayılı yazı ve sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Doç.Dr.Ahmet Murat SARICI'nın** danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Ümit Yaşar GÜLESER'in** yürütücülüğünde "**Üveal Melanom Tanısı Alan Hastaların Uzun Dönme Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**" başlıklı Uzmanlık Tezi (RETROSPEKTİF) nin danışman öğretim üyesininin 1 yıl süreli ücretsiz izinli olması nedeniyle yeni danışmanın **Doç.Dr.Didar UÇAR** olması hakkında ilgi yazınız ve ekleri **03 Mart 2020** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Gökhan İPEK
Bölüm Başkanı

Doğrulamak için:<http://dogrulama.istanbulc.edu.tr/enVision.sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BE6P7R3DZ>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 60130

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 Faks : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbulc.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbulc.edu.tr

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

ÖZET

Amaçlar: Üveal melanom (ÜM) tanılı hastaların uzun dönem tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya tanı anında uzak metastazı olmayan 451 ÜM hastası dahil edilmiştir. Primer tedavi olarak 213 hastaya iyot-125 plak brakiterapi (İBT), 126 hastaya enükleasyon, 52 hastaya gamma knife radyocerrahi (GKRC), 38 hastaya transpupiller termoterapi (TTT), 22 hastaya ise lokal rezeksiyon tedavisi uygulanmıştır. Sekonder tedavi olarak 11 hasta İBT, 26 hasta enükleasyon tedavisi almıştır. Hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak incelenmiş ve tedavi seçenekleri karşılaştırılmıştır.

Bulgular: ÜM hastalarında 5 yıllık metastaz ve toplam sağ kalım oranı sırasıyla %23 ve %83,5 bulundu. İBT grubunda lokal kontrol oranı %93,7, göz korunma oranı %95,6, saptandı. T3 evresindeki melanomlarda İBT grubunda göz korunma oranı %93 bulundu ve sağ kalım açısından İBT ile enükleasyon arasında fark bulunmadı ($p=0,134$). T1 koroidal melanomlarda İBT ve TTT grubu arasında lokal rekürrens, ilk ve son görme keskinliği açısından fark yoktu (sırasıyla $p=0,15$, $p=0,689$, $p=0,904$). Orta ve büyük posterior melanomlarda GKRC ve İBT grubu arasında lokal kontrol ve sağ kalım açısından fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,103$ ve $0,805$).

Sonuçlar: T1 ve T2 melanomlarda olduğu gibi T3 melanomlarda da İBT ile enükleasyon arasında sağ kalım açısından fark bulunmayıp İBT kabul edilebilir komplikasyon oranları ile başarı ile uygulanabilmektedir. T1 evresindeki dikkatlice seçilmiş küçük koroidal melanomlarda primer TTT brakiterapiye alternatif olarak tercih edilebilir. GKRC orta ve büyük posterior melanomlarda brakiterapiye alternatif göz koruyucu tedavi seçeneğidir.

Anahtar kelimeler: Üveal melanom, brakiterapi, transpupiller termoterapi, gamma knife, enükleasyon

ABSTRACT

Aim: Evaluation of the long-term treatment outcome of uveal melanoma (UM) patients and to compare treatment options were aimed.

Material and Method: 451 UM patients without distant metastasis during diagnosis were included in the study. As primary treatment, iodine-125 plaque brachytherapy (IBT) in 213 patients, enucleation in 126 patients, gamma knife radiosurgery (GKRC) in 52 patients, transpupillary thermotherapy (TTT) in 38 patients, and local resection in 22 patients was performed. As secondary treatment, 11 patients were received IBT, 26 patients were received enucleation. The clinical features and treatment results of UM patients were retrospectively analyzed and treatment options were compared.

Results: The 5-year metastasis and overall survival rate in UM patients was 23% and 83.5% respectively. Local control was 93.7% and eye retention rate was 95.6% in the IBT group. In the T3 stage melanomas, eye retention rate was 93% and there was no significant difference in terms of overall survival rate between IBT and enucleation groups ($p=0,134$). In T1 choroidal melanoma, there was no significant difference between the IBT and TTT groups in local recurrence, initial and last visual acuity ($p=0,15$, $p=0,689$, $p=0,904$, respectively). In medium and large melanomas, there was no significant difference between GKRC and IBT groups in terms of local control and survival ($p=0.103$ and 0.805 , respectively).

Conclusion: As with T1 and T2 melanomas, there is no difference in survival between IBT and enucleation groups in T3 melanomas, and IBT can be successfully applied with acceptable complication rates. In carefully selected small choroidal melanomas in the T1 stage, primary TTT can be preferred as an alternative to brachytherapy. GKRC is an eye protection treatment option alternative to brachytherapy in medium and large size posterior uveal melanoma.

Keywords: Uveal melanoma, brachytherapy, transpupillary thermotherapy, gamma knife, enucleation

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Üveal melanom (ÜM) erişkin çağda en sık görülen birincil göz içi malign tümördür. Genellikle altıncı dekatta tanı alırlar [1]. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yıllık insidansı ortalama her yıl başına 5.1 olgudur [2]. Görülme sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Nadiren 40 yaşın altında da görülebilmektedir[3]. Koroid melanomu en sık görülen tipi olup tüm üveal melanomların %90'ını oluşturmaktadır. Daha az sıklıkla siliyer cisim (%6) ve iriste (%4) görülebilmektedir [4]. Siliyer cisim kaynaklı olan tümörler kötü prognozlu iken iris kökenli melanomlar koroid ve siliyer cisimden köken alan melanomlara göre daha iyi prognozludur.

ÜM asemptomatik olup insidental olarak saptanabileceği gibi tümörün lokalizasyonuna göre spesifik olmayan semptomlara sebep olabilmektedir. Arka polde maküla üzerindeki koroidal melanomlarda görme kaybı perifer retina yerleşimli kitlelerde uçuşma, görme alanı kaybı ve gelişen retina dekolmanına bağlı semptomlar ve bulgular görülmektedir. İris kökenli melanomlarda iriste kahverengi renk değişikliği hasta tarafından erken dönemde fark edilebilmektedir. Siliyer cisim melanomları ise uzun süre asemptomatik olabileceği için genellikle geç tanı almaktadır. Ancak lens basısına bağlı sekonder katarakt, düzensiz astigmatizma, sekonder glokom gibi tablolara neden olabilmektedir.

ÜM teşhisinde ve evrelendirilmesinde genellikle indirekt oftalmoskopik muayene ve oküler A-mod ve B-mod ultrasonografi (USG) yeterli olmaktadır. Siliyer cisim ve iris kökenli melanomlarda teşhis ve takibinde ultrasonografik biomikroskopi (UBM) kullanılabilir. Ekstraskleral yayılımı değerlendirmek amacıyla ve fundusun izlenemediği durumlarda orbital manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilebilmektedir. Son yıllarda optik kohorens tomografi (OKT) ve optik kohorens tomografi anjiyografi (OKTA) özellikle ayırıcı tanıda, tedavi ve komplikasyon takibinde faydalı olabilmektedir. Ayrıca ayırıcı tanıda fundus otofloresans görüntüleme (FAF), fundus fluorescein anjiyografi (FFA) ve indosiyanin yeşili anjiyografi (ICG) kullanılabilir [5,6].

Primer metastatik olmayan üveal melanomun güncel tedavi seçenekleri arasında göz koruyucu tedaviler ve enükleasyon yer almaktadır. Ayrıca orbital yayılımı olan olgularda ekzantarasyon da uygulanabilmektedir. Oküler melanomlarda geçmiş yıllarda enükleasyon tek tedavi seçeneği iken günümüzde göz koruyucu alternatif tedavi seçenekleri sıklıkla tercih edilmektedir. Tedavi kararını verirken tümörün boyutu, yayılımı, lokalizasyonu, görme beklentisi, hastanın yaşı ve sistemik durumu dikkate alınmaktadır. Göz koruyucu tedaviler arasında plak brakiterapi, stereotaktik radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi, proton yüklü radyoterapi, transpupiller termoterapi, fotodinamik tedavi ve lokal rezeksiyon yer almaktadır [4]. Günümüzde endorezeksiyon ve ekzorezeksiyon olmak üzere iki farklı lokal rezeksiyon tekniği uygulanmaktadır. Tümör lokalizasyonuna göre İridektomi, iridosiklektomi, siklokoroidektomi ve transskleral rezeksiyon uygulanabilen ekzorezeksiyon cerrahisi seçeneklerindedir. Küçük çaplı tümörlerde lokal rezeksiyon, transpupiller termoterapi, fotodinamik tedavi tercih edilebilmektedir. Orta boyuttaki posterior melanomlarda ise göz koruyucu tedavi seçeneklerinden radyoaktif plak brakiterapi sıklıkla tercih edilmektedir. Yaygın olarak İyot-125 izotopu kullanılmakla birlikte Rutenyum-106, Palladiyum-103 radyoaktif izotopları brakiterapide kullanabilmektedir. Ayrıca orta boyuttaki tümörlerde gamma knife stereotaktik radyocerrahi ve cyber knife stereotaktik radyoterapi modaliteleri de tedavide tercih edilebilmektedir. Görme beklentisi olmayan, yaşlı sistemik ek hastalıkları mevcut olup kontrollere gelemeyecek olan ve 18 mm üzerindeki büyük tümörlerde daha çok enükleasyon cerrahisi tercih edilmektedir.

Çalışmamıza kliniğimizde takipli tanı anında sistemik metastazı olmayan üveal melanom tanısı olan 451 hasta dahil edilmiştir. Uygulanan tedavi seçeneklerinin uzun dönem sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Üveal Melanom

ÜM nadir görülmesine rağmen erişkinlerde en sık görülen primer göz içi malign tümördür. Çoğunlukla koroidden köken almakla beraber siliyer cisim ve daha nadir olarak iris melanomu görülmektedir [4].

2.1.1. Epidemiyoloji

Üveal melanomun ortalama yıllık insidansı ABD’de her yıl için milyonda 5.3-10.9 yeni vakadır. Yıllık insidansında son 30 yıl içinde herhangi bir değişim saptanmamıştır [6]. Avrupada yapılan çalışmalarda da benzer insidans oranı saptanmıştır. Kuzey ülkelerinden güney ülkelere doğru geçişte insidans oranının azaldığı belirtilmiştir. Bu durum pigmentasyonun koruyucu faktör olduğunu desteklemektedir [7].

Göz içi melanomlar genellikle 50-60 yaş arasında görülür. Artan yaşla beraber görülme sıklığı artmaktadır. İnsidansı 70 yaşına kadar artmakla beraber 75 yaşında plato şeklinde seyretmekte ve 80’li yaşlarla beraber azalmaktadır [4]. Nadiren çocukluk çağında da görülebilmektedir [8]. Asya ülkelerinde ise tanı yaşı ortalamasının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Çin popülasyonunda ortalama tanı yaşının 45 yıl olduğu çalışmalarda saptanmıştır [9].

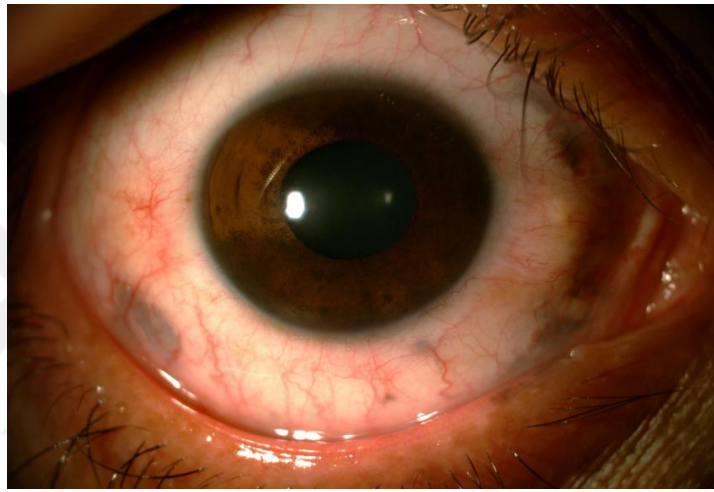
Geniş hasta serileri ile yapılan çalışmalarda cinsiyet farkı saptanmamasına rağmen son dönemde üveal melanomun yaşa göre düzeltilmiş insidans sıklığının erkeklerde bir miktar daha fazla olduğu belirtilmiştir [10]. 65 yaş üstünde erkeklerde daha sık görülmesine karşın, 65 yaş altında ise her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir [11].

2.1.2. Risk Faktörleri

Açık ten ve açık iris rengi üveal melanom gelişimi açısından risk faktörü kabul edilmektedir. Bu durumun, koroid ve retina pigment epitelindeki melanin

pigmentinin daha az olduğu için ultraviyole ışığına daha duyarlı olunmasından kaynaklandığı düşünölmektedir [12].

Okülodermal melanositozis göz çevresi deride, sklerada, üvea, orbita ve meninkste fazla melanosit olmasından kaynaklanan konjenital pigmenter anomalidir (Şekil 2.1). Ota nevüs ve okülokutanöz melanositozis olarak da adlandırılmaktadır. Çoğunlukla sklerada görölmektedir. Okülodermal melanositozis olan hastalarda üveal melanom gelişim sıklığı artmaktadır. Bu hastalarda tahmini üveal melanom gelişim riskinin riskin 400 hastada 1 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca metastaz gelişim riskinin iki kat daha fazla olduğu saptanmıştır [13].



Şekil 2.1 Üvea ve sklerada okülodermal melanositozis

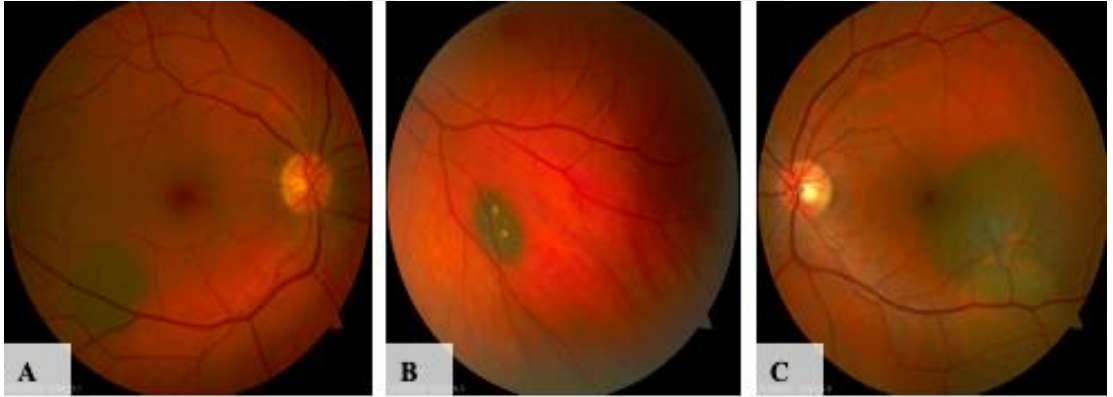
Koroidal nevüs posterior üveada görölen benign melanositik tümördür (Şekil 2.2). Yaklaşık %5 oranında da görölmektedir. Koroidal malign melanoma (KMM) dönüşüm oranı yaklaşık 8845 hastada 1 olarak hesaplanmıştır. Ancak bu oran ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır [14]. Küçük koroidal melanomların erken tanınması ve koroidal nevüslerin malign dönüşüm riskini belirlemek için bir takım risk faktörleri tanımlanmıştır [15]. Önceki çalışmalarda koroidal nevüslerde görölen drusenin olmaması ve tümör etrafında halonun bulunmaması malignite gelişimi açısından risk faktörü iken son çalışmalarda bu iki faktörün önemli bir kriter olmadığı belirtilerek risk skorlamasından çıkarılmıştır. Tümör kalınlığının 2 milimetreden (mm) fazla olması, subretinal sıvı olması, semptomatik olup görme keskinliğinin 20/50 ve altında olması, portakal renkli (lipofuksin) pigmentasyonun olması, ultrasonografide kitle içinin akustik reflektivitesinin az ve içinin boş olması, tümör taban çapının 5 mm'den fazla olması KMM lehine olarak değerlendirilen risk

faktörleridir. Shields ve ark. tarafından bu risk faktörleri için “TFSOM-DIM” hatırlatıcı kodlaması tanımlanmıştır (Tablo 2.1) [16].

Herhangi bir risk faktörü içermeyen koroidal nevüsün 5 yıl içinde maligniteye dönüşüm ihtimalinin %1 olduğu bildirilmiştir. Bir risk faktörü varlığında risk %11, iki risk faktörü varlığında %22, üç risk faktörü var ise %34, dört risk faktörü var ise %51, beş risk faktörü var ise %55 saptanmıştır. Bu yüzden dört ve üzerinde risk faktörü varlığında koroidal malign melanom gibi düşünülerek proflaktik tedavi başlanması önerilmektedir [17].

Tablo 2.1 Koroidal Nevüsten Melanom Gelişimi Risk Faktörleri

Hatırlatıcı Kodlama	Risk Faktörü	Risk Oranı
T To	(Thickness) Kalınlık >2mm	3,80
F Find	(Fluid) Subretinal sıvı olması	3,56
S Small	(Snellen VA)	2,28
O Ocular	(Orange Pigment) Portakal rengi pigment	3,07
M Melanoma	USG de kitle içinin boş olması	2,10
DIM Doing İmaging	(Diameter) Taban çapı >5mm	1,84

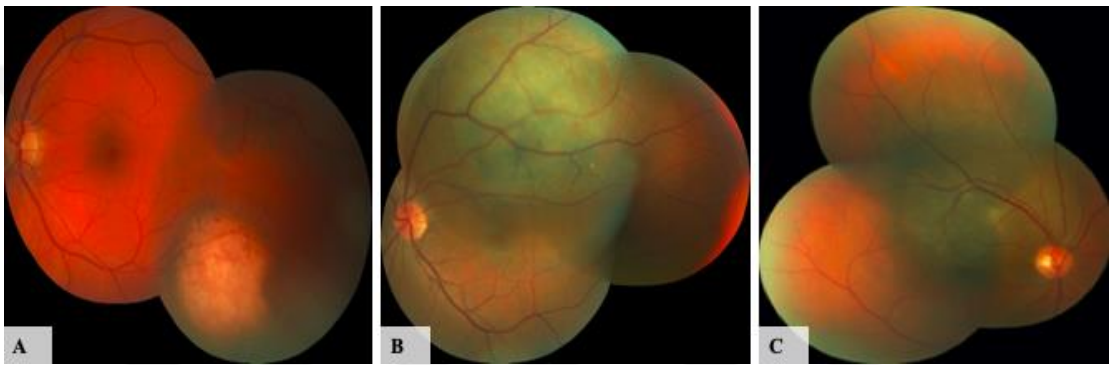


Şekil 2.2 A: Risk faktörü içermeyen koroidal nevüs B: Üzerinde drusen bulunan risk faktörü içermeyen koroidal nevüs C: Portakal renginde lipofuskin pigmenti ve subretinal sıvı içeren malign dönüşüm açısından risk faktörü içeren koroidal nevüs

İris nevüsü iris melanomu gelişimi açısından risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık takiplerde iris nevüsünden melanom gelişim oranının %2 ile %5 arasında olduğu belirtilmiştir [18,19]. Kırk yaş altı , hifema olması, tümörün alt kadranda lokalizasyonu, diffüz düz tümör yapısı, üveal ektropiyon ve pürtüklü kenarın olması malign transformasyon açısından risk faktörüdür [18].

2.1.3. Koroidal ve Siliyer Cisim Melanomu

Posterior üveal melanomların yaklaşık %90'ını koroidal malign melanom (KMM) oluşturmaktadır. KMM %55 oranında pigmente, %15 amelanotik, %30 oranında ise pigmente ve pigmentsiz mikst olarak görülmektedir. Çoğunlukla kubbe şeklinde görülmektedir (Şekil 2.3). Bruch membranının rüptüre olması ve tümörün subretinal alana herniasyonu ile mantar görünümünde olabilir. Nadiren (%5) diffüz tipte görülebilir. Genellikle retinal nöbetçi damarlar olmadan eleve sıklıkla seröz retinal dekolmanın eşlik ettiği koroidal kitle şeklinde görülmektedir. Üzerinde lipofuskin birikimine bağlı portakal renginde pigment izlenebilmektedir [20].

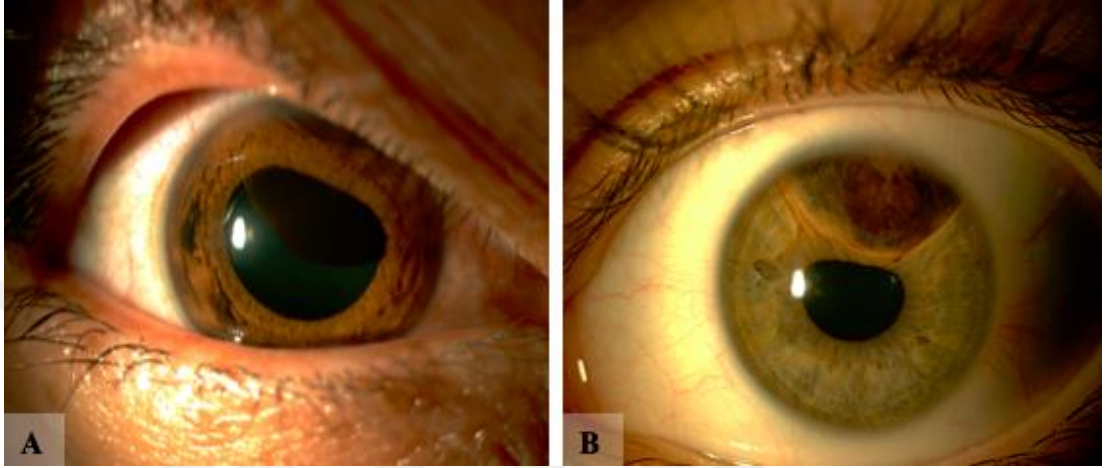


Şekil 2.3 A: Amelanotik KMM B: Kubbe şeklinde melanotik KMM C: Portakal renkli lipofuksin pigmenti içeren jukstapapiller KMM

KMM asemptomatik seyredip insidental olarak saptanabileceği gibi tümör lokalizasyonuna göre semptomatik olabilmektedir. Makula yerleşimli kitlelerde görme kaybı, mikropsi, metamorfopsi gibi semptomlar görülebilir. Periferik yerleşimli tümörler ise görme alanı kaybı, fotopsi, uçuşma gibi semptomlara neden olabilir. Yaygın seröz retinal dekolman ve retinal invazyon sonrası vitre içi hemoraji gelişen hastalar ise ani görme kaybı şikayeti ile başvurabilirler. Büyük tümörlerde retina dekolmanı sonrasında lens iris diyaframının öne gelmesi sonucu sekonder açı kapanması glokomi ve neovasküler glokom meydana gelebilir [6].

Siliyer cisim melanomu (SCM) tüm üveal melanomların yaklaşık %6 'sını oluşturmaktadır. Lokalizasyonundan dolayı genellikle uzun süre asemptomatik kaldığı için koroidal ve iris melanomuna göre geç tanı alırlar [21]. Ayrıca muayene sırasında yeterli pupil dilatasyonu olmaz ise büyük olmayan bir kitle görülmeyebilir. En kötü prognozlu üveal melanomdur. Buna rağmen bazı semptomlar ile erken teşhis ihtimali söz konusudur.

Kitlenin bası etkisiyle gelişen lentiküler astigmatizma ve lokalize katarakt nedeniyle görme keskinliğinde azalma meydana gelebilir. Ayrıca sekonder glokom gelişebilir [22]. Episkleral dilate sentinal (nöbetçi) besleyici damarlar bir diğer SCM bulgusudur (Şekil 2.5A). Ekstraskleral yayılıma bağlı olarak kahverengi epibulber kitle görülebilir (Şekil 2.5B). Nadiren ring melanom şeklinde görülebilir.



**Şekil 2.4 A: İris ve açı invazyonu olan lentiküler basıya neden olan büyük SCM
B: Pupiller distorsiyona neden olan iridosiliyer melanom**



Şekil 2.5 A: Episkleral sentinal dilate damar B: Ekstraoküler yayılıma bağlı kahverengi epibulbar kitle C: Retroillüminasyonda SCM görünümü

2.1.3.1. Posterior Üveal Melanom Sınıflandırılması

Posterior üveal melanom hakkında yapılan “Collaborative Ocular Melanoma Study” (COMS) çalışması çok merkezli ve geniş hasta sayısı ile en geniş kapsamlı çalışmadır. Bu çalışma grubunda tümör boyutu en önemli progrestik faktör olarak görülmüştür ve sınıflandırmada kriter olarak alınmıştır. Buna göre kalınlığı 2,5 mm’den taban çapı 10 mm’den az olan tümörler küçük, kalınlığı 2,5 mm ile 10 mm

arasında taban çapı 10 mm ile 15 mm arasında olan tümörler orta, kalınlığı 10 mm ve üzerinde taban çapı 16 mm ve üzerinde olan tümörler ise büyük olarak sınıflandırılmıştır [23]. Shields ve ark. tarafından yapılan tümör boyutları ile metastaz ilişkisi değerlendirilen çalışmada kalınlık en önemli kriter olarak değerlendirilip kalınlığı 3 mm ve altında olan tümörler küçük, 3 ile 8 mm arasında olanlar orta, 8 mm üzerinde olanlar ise büyük kabul edilmiştir (Tablo 2.2) [24].

Tablo 2.2 COMS Oküler Melanom Sınıflandırması

Sınıflandırma	Kalınlık	Taban Çapı
Küçük	≤ 3 mm	<10 mm
Orta	3 -8 mm	11 – 15 mm
Büyük	>8 mm	≥16 mm

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda en önemli prognostik faktör olan tümör boyutunun yanında siliyer cisim tutulumu ve ekstraskleral uzanımında metastaz gelişimi açısından risk faktörü olduğu belirtilmiştir. The American Joint Committee on Cancer (The AJCC) sınıflandırması tümör boyutu temelinde bu klinik prognostik faktörleri tek bir sınıflandırma sistemi içinde birleştirmiştir ve güncel literatürde üveal melanom evrelendirilmesinde kabul gören sınıflandırma olmuştur (Tablo 2.3-2.7) [23,25,26].

Tablo 2.3 AJCC Posterior Üveal Melanom Sınıflandırması T Evresi

Kalınlık (mm)							
>15	4	4	4	4	4	4	4
12.1 – 15.0	3	3	3	3	3	4	4
9.1 – 12.0	3	3	3	3	3	3	4
6.1 – 9.0	2	2	2	2	3	3	4
3.1 – 6.0	1	1	1	2	2	3	4
≤ 3.0	1	1	1	1	2	2	4
	≤ 3.0	3.1 – 6.0	6.1-9.0	9.1-12.0	12.1-15	15.1-18	>18
En Büyük Taban Çapı (mm)							

Tablo 2.4 AJCC Posterior Üveal Melanom Sınıflandırması T Kategorisi Alt Gruplar

T1	Tümör Boyutu Kategorisi 1
T1a	Tümör Boyutu Kategori 1 Siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
T1b	Tümör Boyutu Kategori 1 Siliyer cisim tutulumu var
T1c	Tümör Boyutu Kategori 1 ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T1d	Tümör Boyutu Kategori 1 Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T2	Tümör Boyutu Kategorisi 2
T2a	Tümör Boyutu Kategori 2 Siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
T2b	Tümör Boyutu Kategori 2 Siliyer cisim tutulumu var
T2c	Tümör Boyutu Kategori 2 ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T2d	Tümör Boyutu Kategori 2 Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T3	Tümör Boyutu Kategorisi 3
T3a	Tümör Boyutu Kategori 3 Siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
T3b	Tümör Boyutu Kategori 3 Siliyer cisim tutulumu var
T3c	Tümör Boyutu Kategori 3 ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T3d	Tümör Boyutu Kategori 3 Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T4	Tümör Boyutu Kategorisi 4
T4a	Tümör Boyutu Kategori 4 Siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanım yok
T4b	Tümör Boyutu Kategori 4 Siliyer cisim tutulumu var
T4c	Tümör Boyutu Kategori 4 ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T4d	Tümör Boyutu Kategori 4 Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler uzanım var
T4e	Herhangi tümör boyutunda >5 mm ekstraoküler uzanım var

Tablo 2.5 AJCC Posterior Üveal Melanom Bölgesel Lenf Nodu ve Uzak Metastaz Sınıflandırması

N Kategorisi	N Kriteri
NX	Bölgesel lenf nodu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı veya orbitada tutulumu
N1a	Bir veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	Bölgesel lenf nodu metastazı yok fakat orbitada göz ile devamlılığı olmayan tümör mevcut
M Kategorisi	M Kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	En büyük metastaz boyutu ≤ 3.0 cm
M1b	En büyük metastaz boyutu 3.1-8.0 cm
M1c	En büyük metastaz boyutu ≥ 8.1 cm

Tablo 2.6 AJCC Posterior Üveal Melanom (Koroid ve Siliyer Cisim) Evrelemesi

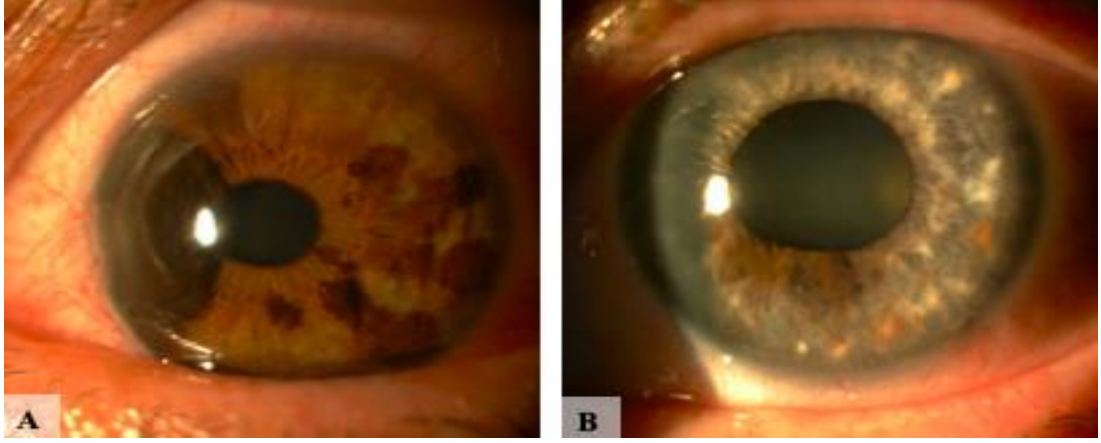
	N	M	E
<i>T1b-d</i>	N0	M0	I
<i>T2a</i>	N0	M0	IIA
<i>T2b</i>	N0	M0	IIA
<i>T3a</i>	N0	M0	IIB
<i>T2c-d</i>	N0	M0	IIB
<i>T3b-c</i>	N0	M0	IIIA
<i>T4a</i>	N0	M0	IIIA
<i>T3d</i>	N0	M0	IIIA
<i>T4b-c</i>	N0	M0	IIIB
<i>Td-e</i>	N0	M0	IIIB
<i>Herhangi T</i>	N1	M0	IV
<i>Herhangi T</i>	N1	M1a-c	IV

Tablo 2.7 AJCC Sınıflandırması Histolojik Grade

G Kategorisi	G kriteri
GX	Değerlendirilemeyen grade
G1	Spindle (iğsi) hücreli melanom (>%90)
G2	Mikst hücreli melanom (>%10 epiteloid <%90 spindle)
G3	Epiteloid hücreli melanoma (>%90)

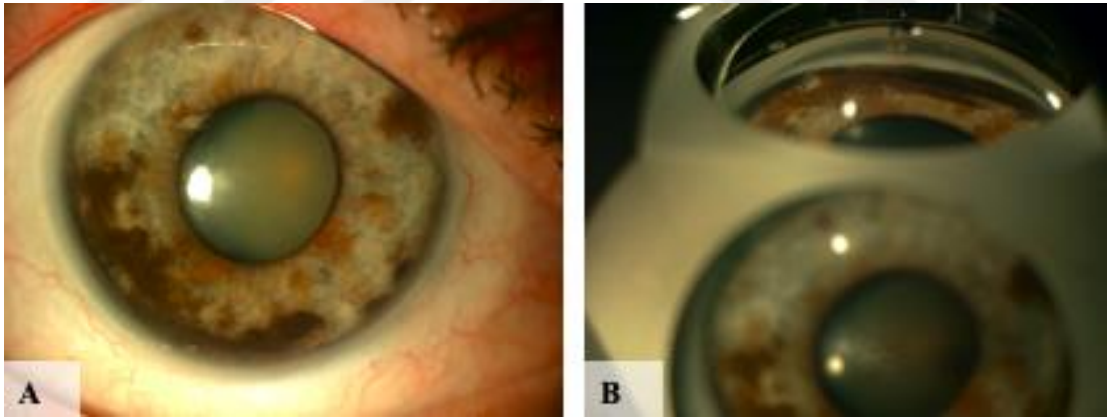
2.1.4. İris Melanomu

İris melanomu yaklaşık %4 oran ile en nadir görülen üveal melanomdur. Çoğunlukla alt kadranda lokalize olarak görülürken %10 diffüz şekilde görülebilir. Koroidal ve siliyer cisim melanomuna göre daha erken yaşta tanı alırlar. En sık görülen bulgu alt kadranda lokalize heterokromi ve pupiller distorsiyondur (korektopi). Sekonder glokom, açı invazyonu, üveal ektropiyon ve nadiren ekstraoküler invazyon ve hifema görülebilir. Sekonder glokom açığa kitle basısı sonucu gelişebileceği gibi açı invazyonu ve pigmente tümör hücrelerinin trabeküler ağı tıkanması sonucunda da gelişebilir (Şekil 2.6) [4].



Şekil 2.6 A: Ön kamara açısını invaze eden iris melanomu B: Tapioca iris melanomu

Diffüz iris melanomu, birbirleriyle birleşme eğiliminde tümör odakları olan ve multifokal büyüme paterni gösteren iris melanomu tipidir. Genellikle hiperkromik heterokromi ve ipsilateral glokom görülmektedir. Tanısı lokalize iris melanomuna göre daha zor olduğu için daha geç tanı alırlar [27]. Ayrıca nadiren çevresel ön kamarada çevresel açı yapılarına ve trabeküler ağa sınırlı şekilde büyüyen ring melanom şeklinde görülebilir (Şekil 2.7) [28].



Şekil 2.7 A: Diffüz iris melanomu B: Gonyoskopide yaygın açı tutulumu

2.1.4.1. İris Melanom Sınıflandırılması

İris melanomunda tümör boyutu, koroid ve/veya siliyer cisim tutulumu, sekonder glokom gelişimi, skleral ve ekstraskleral yayılımı metastaz gelişiminde risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Bu risk faktörü tek bir sınıflandırmada birleştirilmiştir (Tablo 2.8) [29].

Tablo 2.8 İris Melanomu AJCC Sınıflandırılması

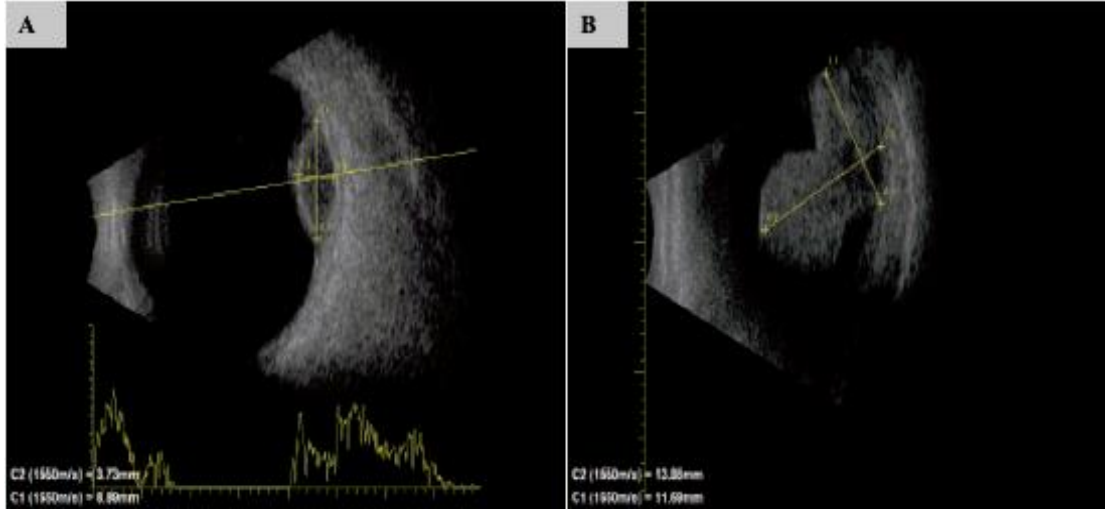
T1	Tümör iriste sınırlı
T1a	Tümör iriste sınırlı ve boyutu ≤ 3 saat kadranından ise
T1b	Tümör iriste sınırlı ve boyutu > 3 saat kadranından ise
T1c	Tümör iriste sınırlı ve sekonder glokom gelişmiş ise
T2	Tümör siliyer cisim ve veya koroide yayılmış ve veya birleşmiş ise
T2a	Tümör sekonder glokom olmadan siliyer cisime yayılmış ve veya birleşmiş ise
T2b	Tümör sekonder glokom olmadan koroide yayılmış ve veya birleşmiş ise
T2c	Tümör siliyer cisim ve veya koroide yayılmış ve veya birleşmiş sekonder glokom var ise
T3	Tümör siliyer cisim ve veya koroide yayılmış ve veya birleşmiş skleral yayılım var ise
T4	Ekstraskleral yayılım var ise
T4a	Ekstraskleral yayılım çapı ≤ 5 mm ise
T4b	Ekstraskleral yayılım çapı > 5 mm ise

2.2 Üveal Melanom Tanısı

Koroidal ve silyokoroidal melanomlarda indirekt oftalmoskopik muayene iris melanomunda ise biomikroskopik ön segment muayenesi altın standarttır. Çoğu zaman tek başına tanısaldır. Tümörün boyutları, pigmentli olup olmadığını ve yayılımı detaylı bir şekilde değerlendirilebilir. Ön segment opasitesi ve vitre içi hemoraji olduğunda ise tümör görülemeyeceği için USG gibi görüntüleme yöntemi gerekmektedir. OKT, OKTA, FFA, FOF ve ICG ayırıcı tanı ve tümörün neden olduğu komplikasyonları belirlemek açısından faydalı olabilmektedir. Siliyer cisim ve iris melanomunda ise tümör boyutlarını, komşu yapılarla olan ilişkisini ve yayılımını değerlendirmek için UBM, gonioskopi ve ön segment-OKT kullanılmaktadır. Translüminasyon testi siliyer cisim ve anterior koroidal melanomlarda tanıya yardımcı olmaktadır. Şüphede kalınan olgularda biyopsi yapılabilmektedir [30].

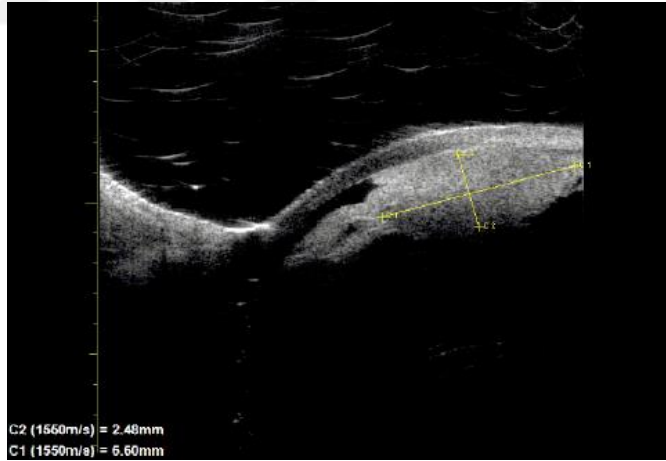
2.2.1. Ultrasonografi (USG) ve Ultrason Biomikroskopi (UBM)

KMM'da tanıda ve tümörün tanımlanmasında kullanılmaktadır. Tümörün boyutu, şekli ve lokalizasyonu hakkında bilgi vermektedir. Tümörde B-Mod USG de hipersonografik anterior sınır, tümör içinde akustik boşluk, koroidal ekskavasyon ve orbital gölgelenme KMM için karakteristik bulgulardır [31]. A-Mod USG de ise düşük iç reflektivite önemli bulgudur (Şekil 2.8).



Şekil 2.8 A: Kubbe şeklinde içinde akustik boşluk düşük iç reflektivite gösteren KMM
B: Bruch membranı rüptürüne bağlı mantar şeklinde büyük KMM

UBM ön segment tümörlerin değerlendirilmesinde kullanılan yüksek frekanslı ultrasonografik görüntüleme yöntemidir. İris, siliyer cisim ve anterior koroidal melanomlarda tümörün kalınlığını, çapı, şekli, kenarları ve çevre yapıları yayılımı değerlendirilebilmektedir (Şekil 2.9).



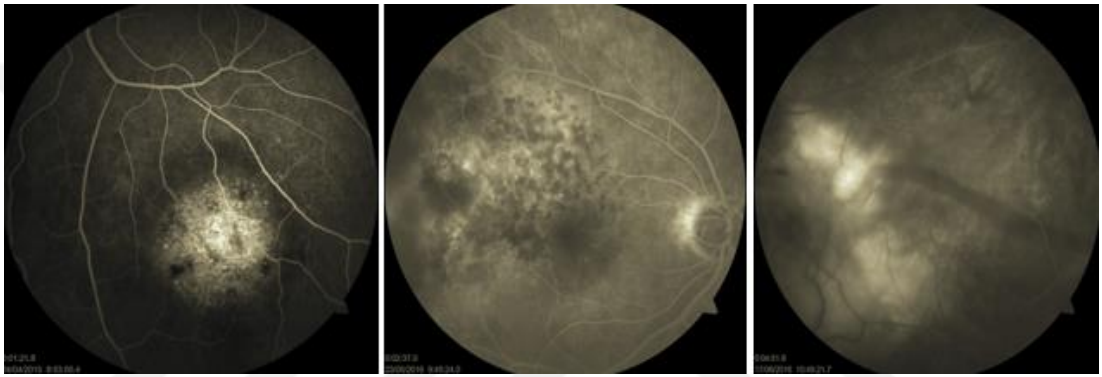
Şekil 2.9 Siliyer cisim melanomu UBM görüntüsü

2.2.2. Ön Segment Optik Kohorens Tomografi

Ön segment-OKT son dönemlerde iris ve siliyer cisim melanomlarının değerlendirilmesinde kullanılabilen diğer yöntemdir. Ancak derin dokulara penetrasyonu UBM 'e göre daha düşük olduğu için daha az tercih edilmektedir [32].

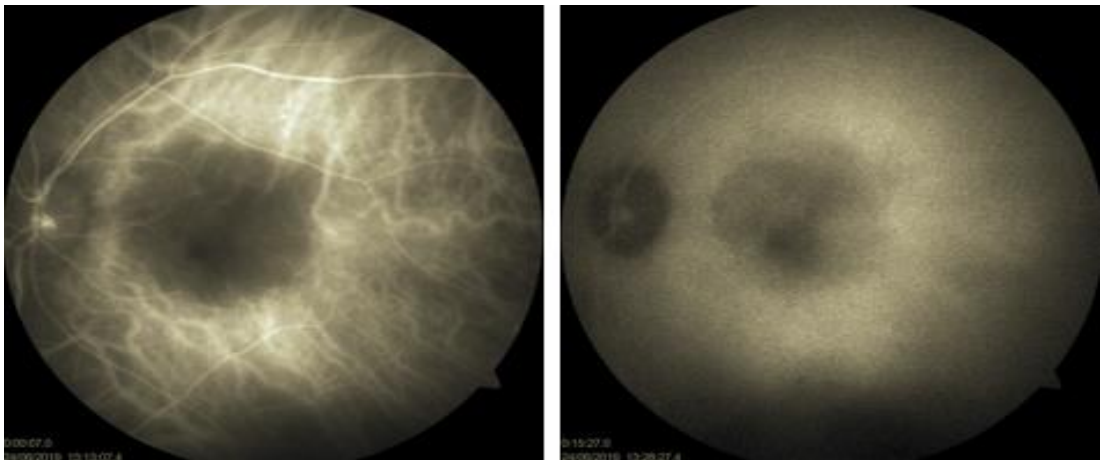
2.2.3 Fundus Floresein Anjiografi (FFA) ve İndosiyanin Yeşili Anjiografi (ICG)

KMM tanısında FFA ve ICG'nin yeri sınırlıdır. Özellikle KMM ayırıcı tanısında yardımcı olmaktadır. Ayrıca FFA radyasyon retinopatisi ve makülopatisi tanı ve takibinde kullanılabilir. FFA da genellikle başlangıçta ve arteriyel fazın başında giderek artan hiperfloresans görülür ve geç fazda da devam eder. Ayrıca Bruch membranı yırtığı olduğunda karakteristik olarak çift sirkülasyon paterni görülür. Bu durum koroidal tümörün geniş damarlarının floresansının üzerine sağlam retinal sirkülasyonun floresansının süperpoze olmasından kaynaklanmaktadır [33].



Şekil 2.10 KMM FFA görüntüleri

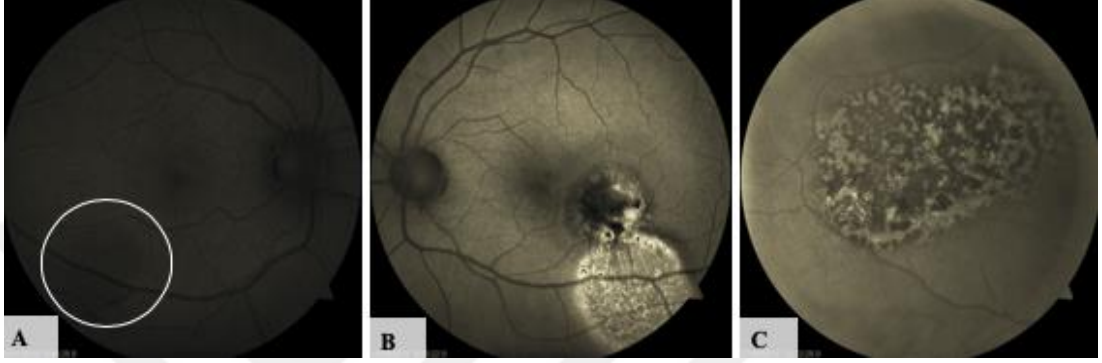
ICG ile koroidal vasküler sirkülasyonu daha iyi değerlendirilmekte olup koroidal hemanjiyom gibi diğer koroidal tümörlerle olan ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır [34].



Şekil 2.11 Maküler yerleşimli küçük KMM erken ve geç fazlardaki ICG görüntüleri

2.2.4. Fundus Otofloresans (FOF)

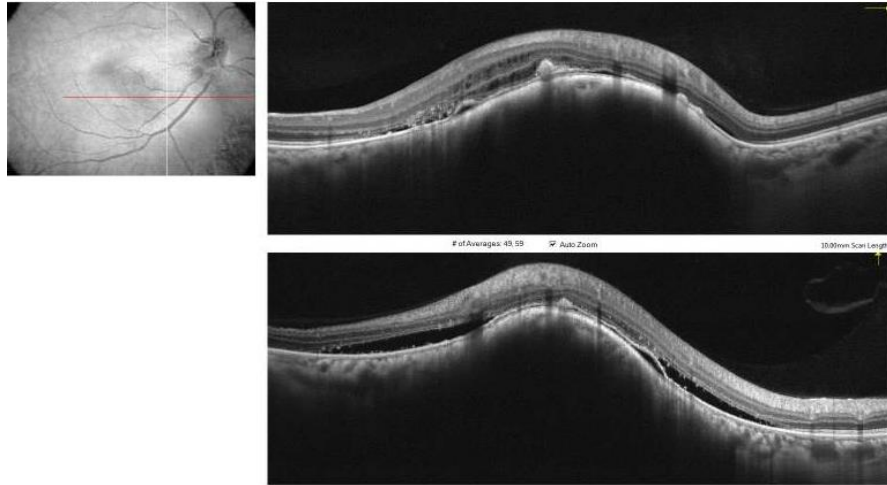
FOF özellikle koroidal nevüs ile küçük koroidal melanomların ayırıcı tanısında faydalı olabilmektedir. Lipofuksin birikimine bağlı olarak lezyon içinde görülen hiperotofloresan alanlar melanom lehine bulgudur. Pigment içeren tümörler orta düzeyde hipootofloresan izlenirken amelanotik tümörler orta düzeyde hiperotofloresan görülür (Şekil 2.12).



Şekil 2.12 A: Hafif hipootofloresan küçük koroidal nevüs B: Risk faktörü olarak lipofuskin pigmenti içeren koroidal nevüste hiperotofloresan görünüm C: Orta boyut koroidal melanomda hipootofloresan zeminde lipofuskin pigmentine bağlı hiperotofloresan alanlar

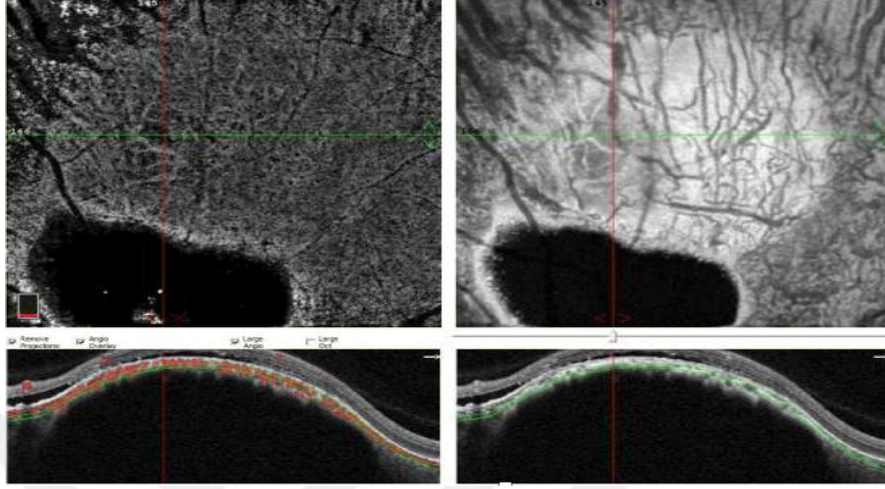
2.2.5. OKT ve OKTA

OKT koroidal tümörlerin tanısında ve tedavi takibinde kullanılabilir. Özellikle küçük KMM ve koroidal nevüslerle ayırıcı tanıda yardımcı olmaktadır. Kubbe şeklinde koroidal elevasyon, subretinal lipofuskin depositleri, subretinal sıvı ve tüylü fotoreseptörler KMM'da görülebilen OKT bulgularıdır (Şekil 2.13) [35].



Şekil 2.13 Kubbe şeklinde KMM OKT görüntüsü (Subretinal sıvı ve lipofuskin depositleri)

Son yıllarda yeni görüntüleme yöntemi olan OKTA ile koroidal tümörlerin tanımlanması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. KMM da tümörün mikrovasküler yapısını tedavi öncesi ve sonrası durumunu değerlendirmede yardımcı olabilmektedir (Şekil 2.14) [36].



Şekil 2.14 Koryokapiller segment OKTA görüntüsünde KMM ile uyumlu anlamlı vasküler ağ

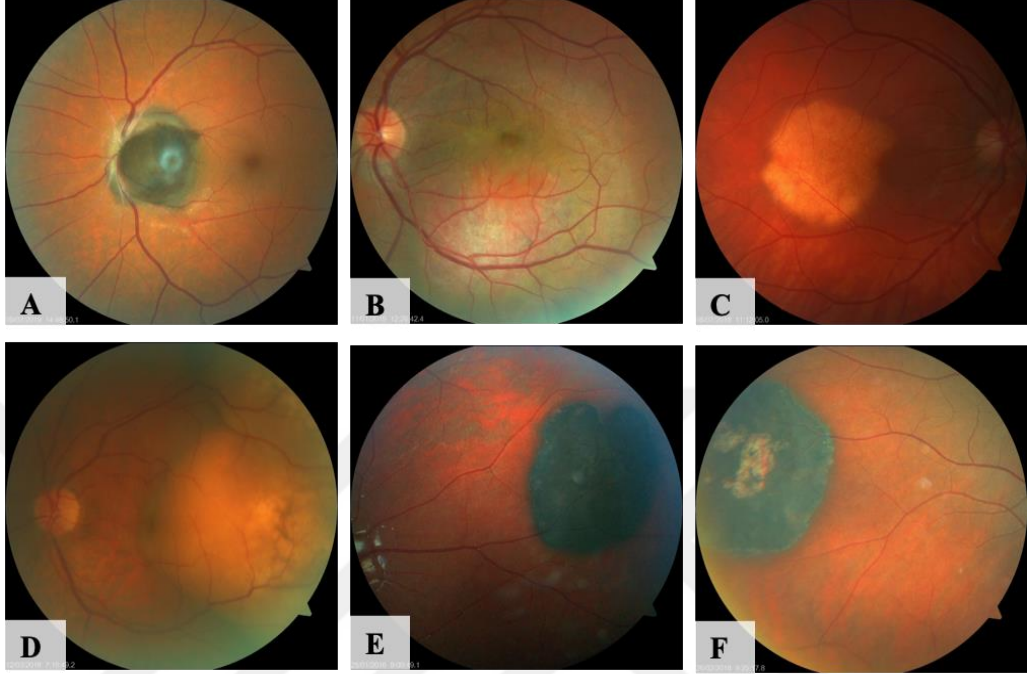
2.2.6. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Anterior segment opasitesi veya vitreus içi hemoraji nedeniyle fundusun izlenemediği durumlarda USG'ye alternatif olarak MRG kullanılabilir. Ayrıca tümörün olası ekstraoküler yayılımını ve orbita tutulumunu değerlendirmede kullanımı gerekmektedir. Tümör T1 de hiperintens T2 de ise hipointens görünmektedir.

2.3. Üvea Melanomu Ayırıcı Tanı

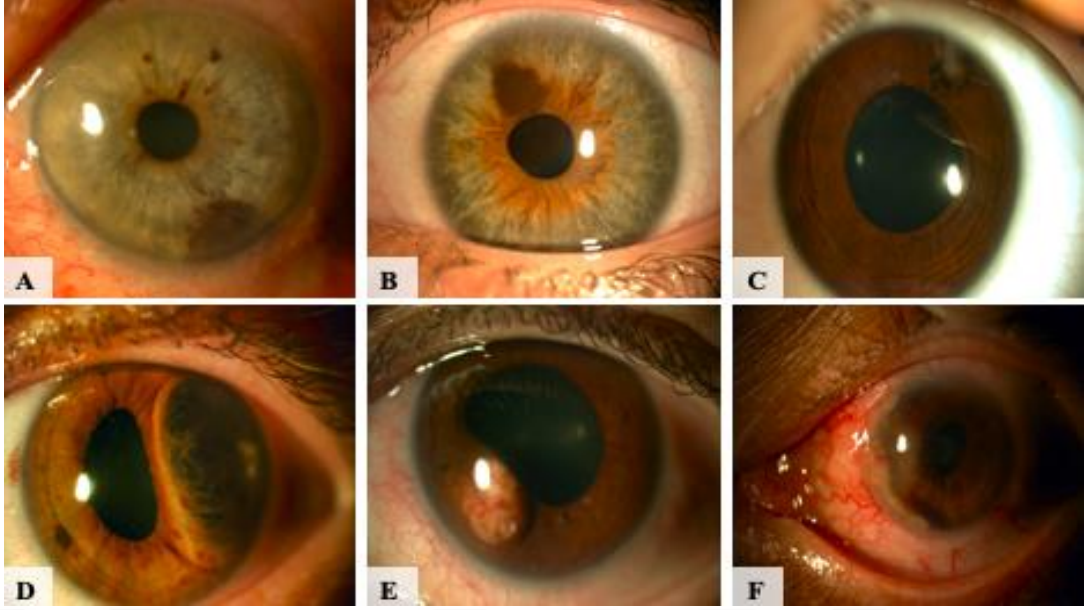
Melanomu klinik olarak taklit eden klinik manifestasyonlara genel olarak psödomelanom denilmektedir. Bunlar içinde KMM ile en sık karışan lezyon koroidal nevüştür (%49). İleri yaşta diabetik retinopati veya yaşa bağlı maküla dejeneresansı olan hastalarda görülen periferik eksüdatif hemorajik koryoretinopati (%8) periferik melanomlarla karışabilir. Konjenital retinal pigment epitel hiperplazisi (CHRPE) de melanom ile karışabilen melanositik lezyondur (Şekil 2.15F). Koroidal hemanjiyom (Şekil 2.15B), optik disk melanositomu (Şekil 2.15A), osteom (Şekil 2.15C) ve koroid metastazı (Şekil 2.15D) melanomla ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken koroidal tümörlerdir. Koroidal metastazlarda amelanotik melanomlardan farklı

olarak eksüdatif retina dekolmanı daha geniş olarak görülür. USG'de iç akustik boşluk ve düşük iç reflektivite görülmez. Ayrıca yaşa bağlı maküla dejeneresansının ve hemorajik koroid dekolmanının da ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir [26].



Şekil 2.15 Psödomelanomlar A: Melanositom B: Koroidal hemanjiyom C: Osteom D: Koroidal metastaz E: RPE hiperplazisi F: CHRPE

SCM da ise ayırıcı tanıda siliyer cisim kisti, adenomu ve metastatik kitleler düşünülmalıdır. İris melanomunda ise ayırıcı tanıda en sık karıştırılan melanositik lezyon iris nevüsüdür. Primer iris kisti, iris metastazı, inflamatuvar granülomlar, iridokorneal endotelyal sendrom iris melanomu ile karışabilir (Şekil 2.16) [21].



Şekil 2.16 A: İris Nevüsü B: İris pigment epitel kisti C ve D: Stromal iris kisti E ve F: İris metastazı

2.4. Üvea Melanomunda Tedavi

Üveal melanomun tedavi planlanmasında tümör boyutu en önemli faktördür. Ayrıca tümörün lokalizasyonu, yayılımı, görme keskinliği beklentisi, hastanın yaşı ve genel sağlık durumu dikkate alınan diğer unsurlardır. İntraoküler melanomların tedavisinde enükleasyon, tarihsel olarak geçmiş yıllarda altın standart tedavi yöntemi olmuştur. Günümüzde daha çok enükleasyon tedavisine alternatif olarak göz koruyucu tedaviler tercih edilmektedir. Ancak büyük tümörlerde, lokal kontrolün başarısız olduğu durumlarda enükleasyon uygulanmaktadır.

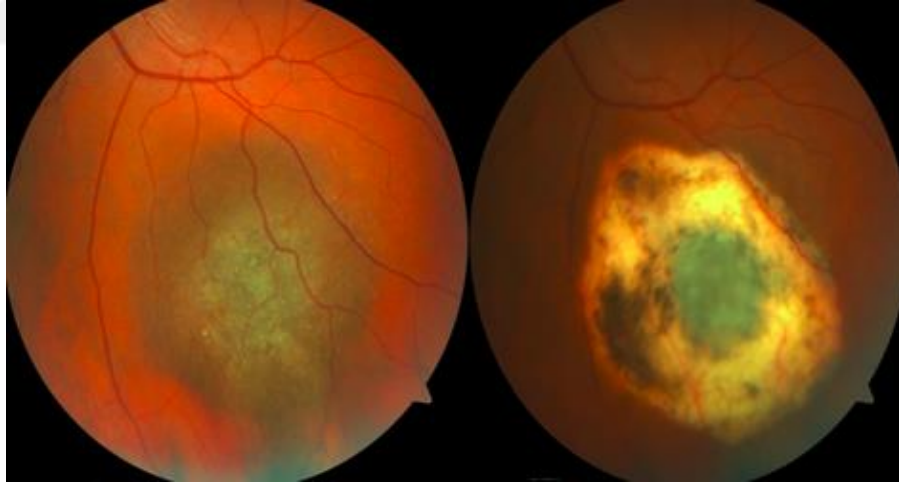
2.4.1. Klinik Gözlem

Küçük koroidal melanomlarda semptom yok ve lezyon boyutu takiplerde stabil seyrediyor veya yavaş büyüyorsa fundus fotoğrafı ve USG ile takip edilebilir. Takiplerde tümör boyutunda artma, subretinal sıvı gelişmesi ve semptomatik olması gibi risk faktörlerinin gelişmesi durumunda tedavi etmek gerekmektedir.

2.4.2. Transpupiller Termoterapi (TTT)

TTT yaklaşık 810 nm infrared diod laser ışığının dilate pupilladan koroidal tümör yüzeyine uygulandığı invaziv olmayan tedavi modalitesidir. Tedavi sırasında tümör sıcaklığı 45-60 C° olmakta ve tümör ilişkili kan damarlarında tıkanma meydana gelip tümör nekroze olmaktadır. Ancak maximum penetrasyonu 4 mm'ye

kadar olmaktadır [37]. Bu yüzden TTT günümüzde daha çok küçük koroidal melanomlarda ve diğer tedavi seçeneklerine tamamlayıcı olarak tercih edilmektedir. Plak brakiterapi ile birlikte veya radyoterapi ve lokal rezeksiyon sonrasında gelişen nükslerde tercih edilebilmektedir. Pigment oranı arttıkça diod laser ışığının absorpsiyonu da artmaktadır. Amelanotik melanomlarda TTT başarı oranı düşmektedir ve genellikle tercih edilmemektedir. Ayaktan invaziv olmayan bir yöntem olduğu için hasta uyumu yüksektir. Brakiterapiye göre normal koroidal dokulara daha az zarar vermektedir. Retinal traksiyon en çok görülen komplikasyondur. Retinal ven dal tıkanıklığı (%26-41) ve retinal arter dal tıkanıklığı (%12) oranında görülebilmektedir. Ayrıca epiretinal membran, maküler ödem, retina dekolmanı ve optik disk atrofisi diğer komplikasyonlardır. KMM da TTT sonrası rekürrens oranı %9-28 arasındadır [37]. Tümör boyutu arttıkça nüks ihtimali artmaktadır. Daha önce bahsedilen TFSOM risk faktörlerine göre bir ya da iki risk faktörü var ise nüks oranı yaklaşık %18, 3 iken 5 risk faktörü varsa bu oran %35'e yükselmektedir. Bu yüzden birden çok risk faktörü içeren koroidal melanomlarda tercih edilmemektedir [38].



Şekil 2.17 Küçük koroidal melanom TTT tedavisi öncesi ve sonrası görüntüsü

2.4.3. Fotodinamik termoterapi (FDT)

FDT minimal invaziv bir tedavi seçeneğidir. Verteporfin gibi fotosensitör bir ajan intravenöz olarak uygulayarak eş zamanlı olarak tümör yüzeyine düşük doz uzun periyotta fotoaktivatör diod laser uygulanmaktadır. 690 nm diod laser tümör yüzeyine uygulandığında verteporfin aktive olup serbest oksijen radikalleri salınmasına neden olur. Vasküler endotel hücrelerinden immünomodilatör

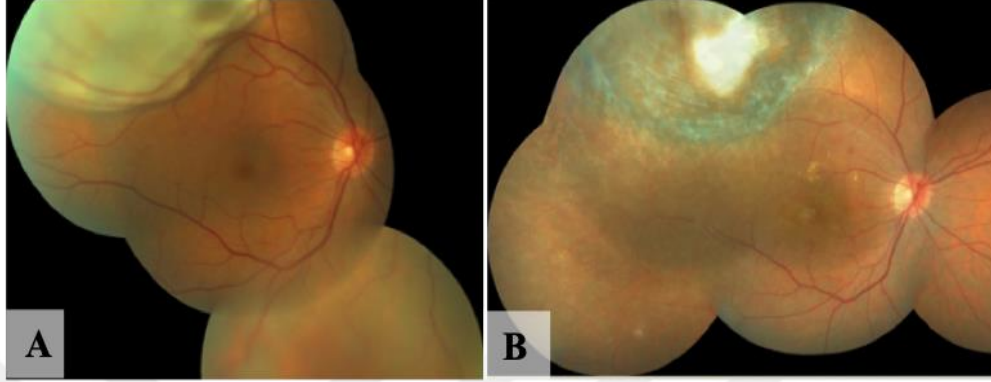
mediatörler salınır. Bunun sonucunda vazokonstriksiyon, vasküler permeabilite artışı, hipoksi gelişir ve hücre ölümü ile sonuçlanır. Tek başına FDT ile tedavi edilen uygun kriterlere sahip küçük koroidal melanomlarda lokal kontrol oranı yaklaşık %80 bulunmuştur. Plak brakiterapi ve stereotaktik radyocerrahiye göre lokal nüks oranı daha fazla olmasına rağmen ayaktan uygulanabilmesi ve normal dokulara daha az zarar vermesi nedeniyle kalınlığı <4mm olan seçilmiş melanomlarda başarıyla uygulanabilen tedavi seçeneklerinden biridir [39,40]. Amelanotik melanomlar FDT'ye daha iyi yanıt vermektedir. Pigment oranı arttıkça lazer ışığının derin dokuya penetrasyonu azalmaktadır. Bu nedenle FDT daha çok küçük amelanotik melanomlarda tercih edilmektedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda brakiterapi öncesi neoadjuvan olarak FDT uygulanan hastalarda nüksün daha az görüldüğü belirtilmiştir [41].

2.4.4. Plak Brakiterapi

Göz koruyucu tedavi yöntemlerinden biri olan radyoaktif plak brakiterapi posterior üveal melanom tedavisinde en sık tercih edilen tedavi seçeneğidir. Radyoaktif plak tümöre maksimal sağlam dokulara ise minimal radyasyon dozu olacak şekilde uygulanmaktadır. Tümör etrafında 2 mm sağlam sınır bırakarak tümör üzerine episkleral suture edilmektedir. Plak lokalizasyonu translüminasyon testi ve intraoperatif USG ile kontrol edilebilmektedir. Tümörün apex noktasına tümörisidal etki için gerekli olan doz yaklaşık 80-100 Gy olarak belirlenmiştir. Bu doza yaklaşık 2-7 gün içinde ulaşılmakta olup sonrasında plak çıkarılmaktadır [6]. Plak radyoterapi üveal melanomda ilk kez geç 1920'li yıllarda radon ile uygulanmış. Sonrasında revize edilerek kobalt 60 implantı ile episkleral olarak uygulanmıştır.

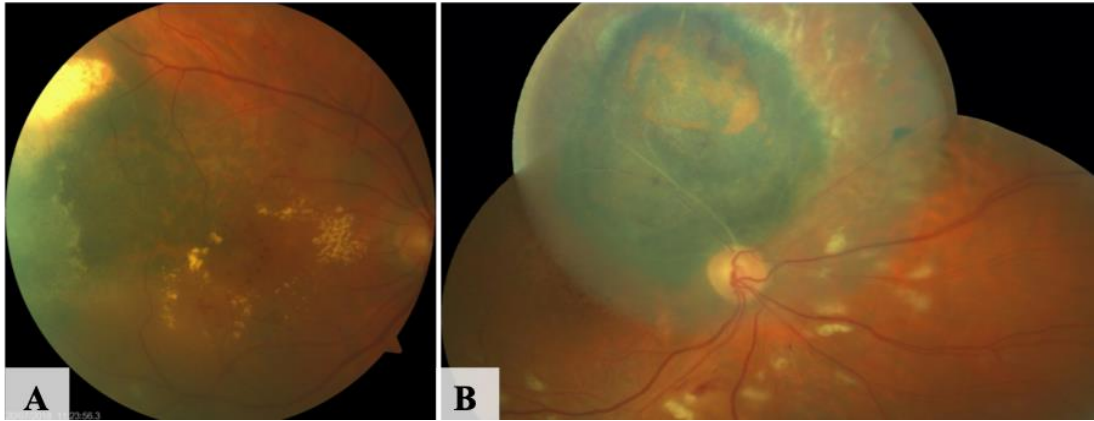
Günümüze kadar rutenyum 106, palladium 103 ve iyot 125 izotopları kullanılmıştır. Günümüzde iyot 125 en sık kullanılan radyoaktif izotoptur. Bazı Avrupa ülkelerinde rutenyum 106 tercih edilmektedir [42]. İyot-125 plak brakiterapi (İBT) Kalınlığı ≤ 12 mm ve çapı ≤ 18 mm olan tümörlerde tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir [4]. Randomize çok merkezli olarak yapılan COMS çalışmasında orta boyuttaki tümörlerde metastaz ve sağ kalım açısından plak brakiterapi ile enükleasyon arasında fark saptanmamıştır [43]. Büyük melanomlar ile yapılan başka bir çalışmada, Zimmerman hipotezinden yola çıkarak enükleasyon öncesi plak brakiterapi uygulanmış ve bu hastalar ile sadece enükleasyon tedavisi alan hastalar arasında metastaz açısından fark bulunmamış [44]. Plak brakiterapi uygulanan

melanomlarda 5 yılda lokal nüks oranı yaklaşık %10 olarak bulunmuştur. TTT ile kombine tedavi uygulanan hastalarda ise bu oran sadece %3 olarak saptanmıştır [42]. TTT ile kombine tedavide hem tümörün lokal kontrol başarısı artmakta hem de radyasyon retinopatisi gelişme ihtimali azalmaktadır.

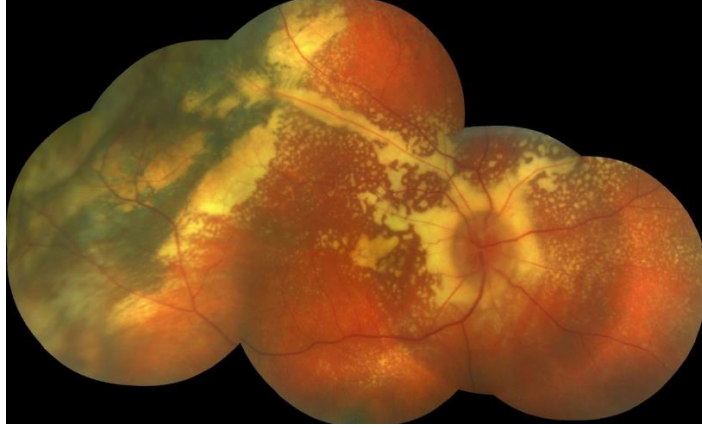


Şekil 2.18 KMM A: Plak brakiterapi tedavisi öncesi B: Tedavi sonrası

En sık görülen komplikasyonlar radyasyon retinopatisi (RR) (%10-63), katarakt (%8-68), radyasyon makülopatisidir (RM) (%13-52). Ayrıca optik nöropati (RON) (%4-46), neovasküler glökom (NVG) (%2-45), rubeozis iridis (%4-23), vitreus içi hemoraji (%4-18) ve kuru göz (%8) plak brakiterapi sonrası gelişebilen diğer komplikasyonlardır (Şekil 2.19) [4,45].



Şekil 2.19 Radyasyon retinopatisi A: Brakiterapi sonrası foveada eksüda mikrohemoraji ve maküla ödemi B: Jukstapapiller KMM brakiterapi sonrasında peripapiller yumuşak eksüda ve intraretinal hemorajiler



Şekil 2.20 Brakiterapi tedavisi sonrasında gelişen toksik tümör sendromu

2.4.5. Enükleasyon

Üveal melanomun tedavisinde enükleasyon geçmişte altın standart olarak uygulanan geleneksel tedavi yöntemidir. Göz koruyucu tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte tedavi de birinci seçenek olmaktan çıkmıştır. Ancak ekstraoküler invazonu olan, görme beklentisi olmayan, neovasküler glokom gelişmiş ağrılı olan, tümör kalınlığı >12 mm taban çapı ise >18 mm olan ve alternatif tedavi yöntemleriyle tümörün lokal kontrolü başarısız olan hastalarda enükleasyon uygulanmaktadır. Zimmermann hipotezine göre optik sinir kesilirken intraoküler basınçta yükselme ve pik meydana gelmekte ve vena vortex yoluyla tümörün sistemik yayılımı olduğu belirtilmektedir [46]. Bu hipoteze dayanarak mümkün olduğunca enükleasyon tedavisinden kaçınılması gerektiği belirtilmiştir. Ancak ilerleyen yıllarda enükleasyon sonrasında erken dönemde görülen metastazın enükleasyon öncesinde olan klinik olarak belirlenemeyen mikroskobik metastazlara bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu görüşlerden yola çıkarak günümüzde geliştirilen tekniklerde minimal cerrahi travma amaçlanmakta ve büyük melanomlarda enükleasyon uygulanabilmektedir [47].

Büyük melanomlarda yapılan COMS çalışmasında enükleasyon öncesinde radyoterapi uygulanması ile tek başına enükleasyon uygulanan hasta grupları arasında sağ kalım açısından fark olmadığı saptanmıştır [48]. Enükleasyon tedavisi alan büyük üveal melanomlarda 5 yıllık mortalite oranının %28, 10 yıllık mortalite oranının ise %40 olduğu belirtilmiştir [44,48]. Orta boyutlardaki melanomlarda da 1317 hasta içeren çalışmada mortalite oranı açısından enükleasyon ile plak brakiterapi arasında anlamlı fark saptanmamıştır [43]. Günümüzde minimal

manipülatif cerrahi teknik ile enükleasyon cerrahisi uygulanmakta ve hidroksiapatit, medpor veya bioseramik gibi doku uyumlu orbital implantlar çoğunlukla tercih edilmektedir [47,49].

2.4.6. Proton Yüklü Radyoterapi

Proton yüklü radyoterapi göz koruyucu tedavi seçeneği alternatiflerinden birisidir. Plak brakiterapiye göre zaman alıcı, daha pahalı ve ekstraoküler dokulara yan etkisi daha fazla olduğu için daha az tercih edilmektedir. Anca diske veya foveaya yakın küçük posterior melanomlarda brakiterapiye göre daha düşük dozda radyasyonla lokal kontrol sağlanabileceği için optik disk ve fovea korunması açısından tercih edilmektedir. Ayrıca göz koruyucu tedavi isteği olan hastalarda plak brakiterapi uygulanamayan büyük tümörlerde lokal rezeksiyon yapılamıyorsa proton yüklü radyoterapi tercih edilen alternatif tedavi yöntemidir [50]. Küçük ve orta boyuttaki tümörlerde lokal nüks oranı yaklaşık %3,5 olarak saptanmıştır. Ayrıca 5 yıllık mortalite oranı ise %10 olarak belirtilmektedir [50]. Bir diğer çalışmada ise lokal kontrol oranı %89.1 olarak saptanmıştır [51].

2.4.7. Stereotaktik Gamma Knife Radyocerrahi

Gamma knife radyocerrahi (GKRC) orta ve büyük posterior üveal melanomlarda uygulanabilen radyoterapi seçeneklerinden biridir. Bu tedavide hastanın başının etrafında bir yarım kürede 201 kobalt kaynağından yayılan gamma ışınları bir ünite de birleşmektedir. Tümörün lokalizasyonunda ve tedavi planlanmasında yüksek rezolüsyonlu MRG kullanılmaktadır. Lokal anestezi altında hastanın başına stereotaktik baş çerçevesi yerleştirilmektedir. Göz hareketlerini engellemek için retrobulber anestezi uygulanmaktadır. Sonrasında MRG yardımıyla tümörün boyutu, lokalizasyonu değerlendirilerek verilecek doz planlaması program yardımıyla yapılmaktadır. Tek seansta tedavi uygulanmakta ve tedavi süresince gözün kayması MRG ile takip edilebilmektedir [52]. GKRC tedavisi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada 5 yıllık lokal kontrol oranı %90 olarak saptanmıştır. Beş yıllık metastaz oranı %18 mortalite oranı ise %14 olarak saptanmıştır [52]. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık lokal kontrol oranları yaklaşık %87-97 arasında, metastaz oranı ise %12-32 arasında yer almaktadır [52–56]. En sık görülen komplikasyonlar katarakt, radyasyon retinopatisi, makülopati ve optik nöropatisidir. Ayrıca neovasküler glokom ve eksudatif retina dekolmanı da gelişebilmektedir.

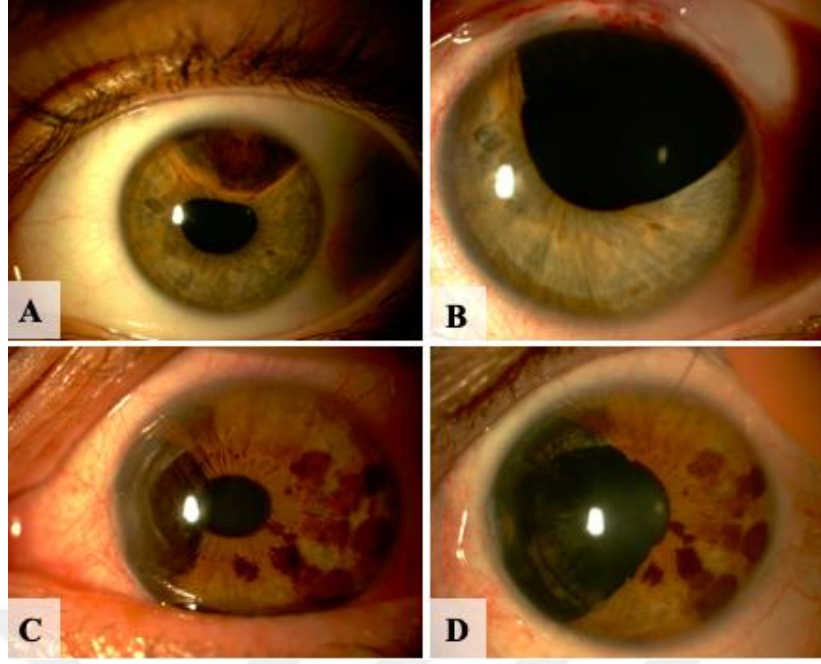
2.4.8. Stereotaktik Radyoterapi

Fraksiyonel stereotaktik radyoterapi (CyberKnife) posterior üveal melanomların tedavisinde kullanılabilen bir robotik radyocerrahi sistemidir. Bu yöntemde gözün fiksasyonunda lokal anestezi yeterli olup sütür kullanılmamaktadır. Ayrıca başın sabitlenmesi termoplastik maske ile sağlanmaktadır. Bu nedenle radyocerrahiye göre hasta açısından daha konforlu ve hasta uyumu daha fazladır [57].

2.4.9. Lokal Rezeksiyon

Lokal rezeksiyon cerrahisi endorezeksiyon ve ekzorezeksiyon olmak üzere iki gruba ayrılır. Endorezeksiyonda pars plana vitrektomi ile tümör vitreus cutter yardımıyla rezeke edilmektedir. Posterior pol yerleşimli optik disk ve foveaya yakın melanomlarda alternatif tedavi yöntemidir. Ancak en önemli dezavantajı cerrahi sırasında canlı tümör hücrelerinin disseminasyonuna neden olabilmesidir. Bu da nüks ihtimalini artırmaktadır. Bu sebeple bazı kliniklerde neoadjuvan veya adjuvan radyoterapi ile birlikte tercih edilmektedir. Tümör boyutu <15 mm olan, siliyer cisim tutulumu ve ekstraoküler uzanımı olmayan tümörlerde tercih edilebilmektedir. Ayrıca patolojik tanı imkanı olduğu için tedavinin yanında tanı ve prognoza etki eden risk faktörlerinin belirlenmesinde de yardımcı olabilmektedir [58,59].

İridektomi, iridotrabekülektomi, iridosiklektomi, siklokoroidektomi ve transskleral rezeksiyon (TSR) günümüzde uygulanan ekzorezeksiyon teknikleridir. Küçük iris melanomlarında parsiyel iridektomi yapılabilir. Eğer açı invazyonu var ise iridotrabekülektomi eğer siliyer cisim yayılımı var ise iridosiklektomi cerrahisi uygulanabilir [4]. TSR, hipotansif anestezi ile episkleral damarlar koterize edilerek skleral flep oluşturarak uygulanan ekzorezeksiyon tekniğidir. TSR, posterior üveal melanomun alternatif tedavi yöntemidir [59]. Son yıllarda hipotansif anesteziden kaçınılarak uygulanabileceği belirtilmiştir. Orta ve büyük posterior üveal melanomlarda yapılan bir çalışmada plak brakiterapi ile transskleral rezeksiyon kıyaslanmış ve lokal nüks oranı sırayla sırayla %5.7 ile %10.5 olarak bulunmuştur [60].



**Şekil 2.21 A: İridosilyer melanom B: İridosiklektomi sonrası
C: İris melanomu D: İridotrabekülektomi sonrası**

2.4.10. Ekzantarasyon

Geniş ekstraoküler yayılım ve orbital yayılım olan üveal melaomlarda göz kapağı koruyucu teknik ile ekzantarasyon cerrahisi uygulanabilir.

2.5. Prognoz

İris melanomu en iyi prognozlu ÜM tipi iken silyer cisim melanomu ise en kötü prognozlu ÜM tipidir. İris melanomlu 285 hasta ile yapılan çalışmada 3,5 ve 10 yıllık metastaz oranı sırayla %0,5, %4,1, %6,9 oranında saptanmıştır. Silyer cisim melanomunda ise 492 hastada 3,5 ve 10 yıllık metastaz oranı sırasıyla %12, %19, %33 olarak bulunmuştur. Ortalama tümör çapı 11.3 mm kalınlığı ise 5.5 mm olan 7256 hasta ile yapılan çalışmada koroidal melanomlarda 3,5 ve 10 yıllık takiplerde metastaz oranı sırasıyla %8, %15, %25 olarak saptanmıştır. On yıllık takiplerdeki metastaz oranı küçük üveal melanomlarda %12, orta boyuttaki melanomlarda %26, büyük üveal melanomlarda ise %49 olarak saptanmıştır [24]. Uzak metastaz en sık karaciğerde (%91) görülmektedir. Akciğer (%28) ve kemik (%18) de metastazın görüldüğü diğer bölgelerdendir [61]. Karaciğer metastazı sonrasında ortalama sağ kalım oranı, 1 yıl için %15-20, 2 yıl için %10 olarak belirtilmiştir [6].

Sistemik metastaz taraması için karaciğer fonksiyon testleri ve USG, MRG ve PET-BT gibi görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Multiple olmayan karaciğer

metastazı olduğunda metastazektomi, hepatik intraarteriyel kemoterapi, radyofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, radyoembolizasyon gibi lokal tedavi yöntemleri tercih edilebilmektedir. Temozolomid, sisplatin, dakarbazin gibi kemoterapi ajanları sistemik kemoterapide kullanılmaktadır. Ayrıca ipilimumab ve pembrolizumab gibi immünoterapi ajanları, metastatik üveal melanomlarda primer tedavi olarak ya da diğer kemoterapi ajanlarına cevapsız olgularda kullanılabilir [62].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Çalışmamıza İstanbul Üniversitesi – Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Birimi'nde 2000 ile 2018 yılları arasında üveal melanom tanısıyla tedavi ve takip edilen 451 hastanın 451 gözü dahil edilmiştir. Başvuru anında sistemik metastazı olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalara primer tedavi olarak İBT, enükleasyon, GKRC, TTT ve lokal rezeksiyon uygulanmıştır. 213 hastaya primer tedavi olarak, 11 hastaya ise sekonder tedavi olarak, toplamda 224 hastaya İBT uygulanmıştır. Toplamda 152 hasta enükleasyon tedavisi almış olup, 126 hastaya primer olarak, 26 hastaya ise lokal tedavi başarısızlığı sonrasında enükleasyon uygulanmıştır. Toplamda 52 hastaya GKRC, 38 hastaya TTT, 12 hastaya endorezeksiyon, 4 hastaya iridektomi, 6 hastaya ise TSR uygulanmış ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir.

3.2. Yöntem

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleri ve bulguları, bilgisayar kayıt sistemi ve hasta dosyalarından taranıp retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların cinsiyeti, tanı anındaki yaşı, lateralitesi, ilk ve son kontroldeki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, tümörün lokalizasyonu, tümörün boyutları ve evrelendirilmesi, takip süresi, tedavi komplikasyonları, lokal kontrol oranı, uzak metastaz gelişimi ve sağ kalım oranı değerlendirilmiş olup, uygulanan tedavinin ve elde edilen bulguların sağ kalım üzerine etkisi incelenmiştir. Görme keskinliği değerlendirilmesinde snellen eşeli kullanıldı ve logmar karşılığı değerlendirilmeye alındı. Tümör boyutlarının değerlendirilmesinde USG verileri kullanıldı. Tümörün sınıflandırılması COMS ve AJCC sınıflandırmasına göre yapıldı. Hastaların kontrollerinde rutin oftalmolojik muayene haricinde, iris ve siliyer cisim melanomunda ön segment biofotografi, UBM, posterior üveal melanomlarda ise renkli fundus foto, OCT ve USG kullanıldı. Hastaların uzak metastaz taraması 6 ayda bir karaciğer fonksiyon testi, PA akciğer direk grafi, batin USG veya MRG ve PET-BT ile yapıldı.

Brakiterapi tedavisinde İyot-125 radyoaktif plak tercih edildi. Plak boyutu, tümör boyutuna 2 mm sağlam cerrahi sınır olacak şekilde hesaplandı. Jukstapapiller tümörlerde çentikli plak kullanıldı. Tümör apex noktasında etkin doz, yaklaşık 80-100 Gy olacak şekilde doz hesaplandı. Plak tümör üzerine episkleral olarak sütüre edildi. Plak lokalizasyonu, ekvator önündeki tümörlerde transluminasyon, ektavor gerisindeki tümörlerde ise intraoperatif USG ile kontrol edildi. Hastalar postoperatif dönemde kliniğimizde takip edildi. Planlanan etkin doz sağlandıktan sonra (yaklaşık 2-7 gün) plak çıkarıldı ve belirli aralıklarla hastaların kontrol muayeneleri yapıldı. Enükleasyon cerrahisi, minimal cerrahi travma hedeflenerek uygulandı ve hidroksiapatit ve bioseramik orbital implant yerleştirildi.

TTT tedavisinde IRIDEX Oculight SLx 810 nm diod laser cihazı (IRIDEX, Kaliforniya, ABD) kullanıldı. GKRC prosedüründe Leksell stereotaktik sistemin gamma B model ünitesi (Elekta Instruments, Stockholm, İsveç) kullanıldı. Tümörün lokalizasyonu, tedavi planlanması ve doz planlanmasında yardımcı olarak MRG kullanıldı. Hastanın başının etrafında bir yarım kürede 201 kobalt kaynağından yayılan gamma ışınları bir üniteye birleşmektedir. Tümörün lokalizasyonuna göre prone ya da supin pozisyonu tercih edildi. Göz hareketlerini engellemek için retrobulber anestezi uygulandı. Leksell stereotaktik baş çerçevesi lokal anestezi altında yerleştirildi. Tek seansta tedavi uygulandı ve prosedür boyunca gözün kayması MRG ile kontrol edildi. Tümör marjinine ortalama 30 Gy radyasyon dozu uygulandı.

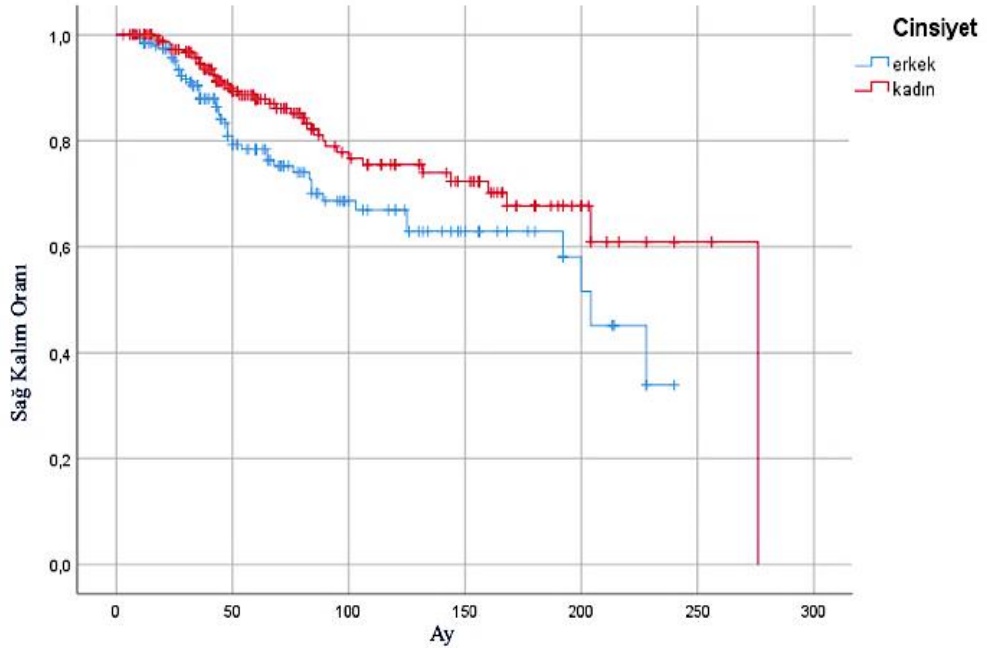
3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS versiyon 21 kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizlerde veri türüne göre yüzde, ortalama \pm standart sapma, ortanca, 25-75. çeyreklikler verildi. Sürekli değişkenlerin normaliteleri 50'nin üzerindeki Kolmogorov-Smirnov, 50'nin altındaki Shapiro-Wilk testi ve Q-Q grafiği ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar, kategorik değişkenlerde Ki-kare ve yerine göre Fisher'in kesin testi ile sürekli değişkenlerde ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı değişkenlerin karşılaştırılması normal dağılım gösterenlerde eşleştirilmiş t testi ve normal dağılmayan verilerde Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapıldı. Sağ kalım değerlendirilmesi için Kaplan-meier analizi kullanıldı. Sağ kalım üzerine faktör etkilerini değerlendirmek için log-rank testi ve Cox regresyon analizi yapıldı. P değeri 0,05'in altı anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

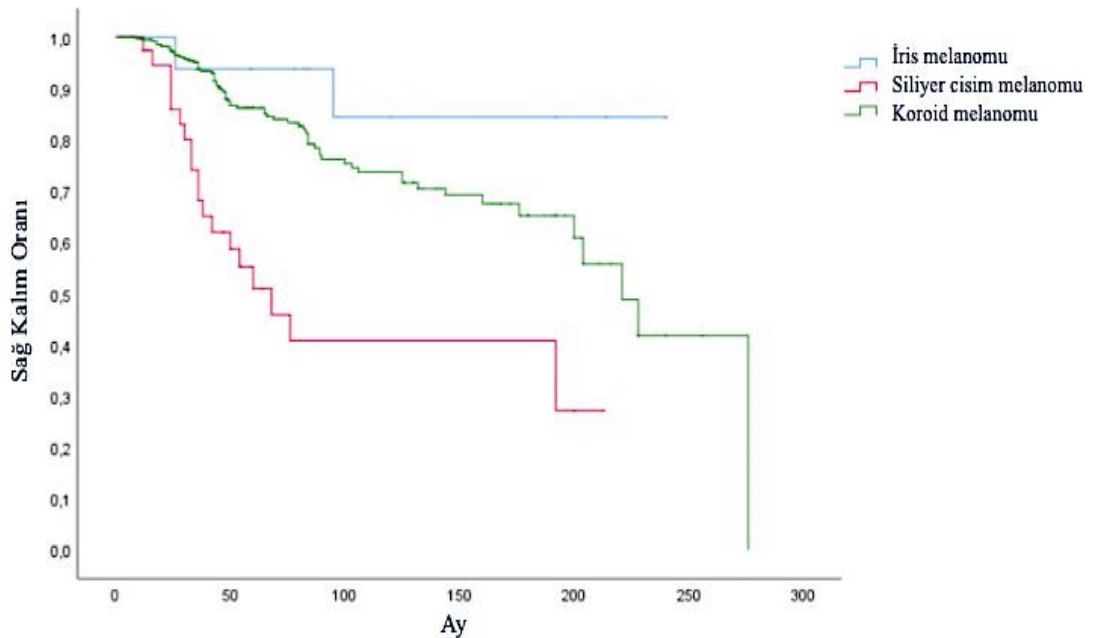
Çalışmaya dahil olan 451 üveal melanom hastasının medyan tanı yaşı 58.5 (21-90) idi. Ortanca takip süresi 54 (35-101) ay olarak saptandı. Tanı yaşı, 221 hastada (%49) 60 yaş üzerinde, 108 hastada (%24) 50-59 yaş arası, 72 hastada (%16) 40-49 arası, 50 hastada (%11) 40 yaş altında bulunmuştur.

Hastaların 211'i (%46,7) erkek 240'ı (%53,3) kadındır. Her iki cinsiyet arasında uzak metastaz gelişimi açısından fark olup olmadığına ki-kare analizi ile bakıldı. Erkeklerde 52 hastada (%24,6), kadınlarda ise 43 hastada (%18) metastaz gelişmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,080$). Ancak kadınların ortalama sağ kalım süresi (209 ay (%95 CI: min:189,8 ay- max:228,46 ay)) erkeklerin ortalama sağ kalım süresinden (164,32 ay (%95 CI:147,2 ay-181,3 ay)) anlamlı olarak daha uzun bulundu ($p=0,015$) (Şekil 4.1). Tümör, hastaların 227'sinde (%50,3) sağ gözde, 224'ünde (%49,7) sol gözde saptandı. Başvuru anında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) medyan değeri logmar 1,24 (0,4-1,8) bulundu. Metastaz olan ve olmayan hastalar arasında, EİDGK açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,083$).



Şekil 4.1 Cinsiyete göre Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi

Hastaların 389'u (%86) KMM, 43'ü (%10) SCM ve 19'u (%4) iris melanomuydu. Posterior üveal melanomların apex lokalizasyonunun, 134 hastada (%31) maküla, 35 hastada (%8) jukstapapiller, 90 hastada (%21) süperior, 70 hastada (%16) inferior, 58 hastada (%13) temporal, 47 hastada (%11) nasal kadranda olduğu görüldü. Koroidal melanomların apex lokalizasyonları arasında metastaz gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,241$). İris melanomlarında bir yıl içinde metastaz gelişimi görülmezken 3,5 ve 10 yıllık takiplerde metastaz gelişim oranları yaklaşık olarak sırasıyla %6,4, %6,4 ve %15,2, toplam sağ kalım oranı Kaplan-Meier analizinde sırasıyla %93,8, %92 ve %84,4 olarak saptanmıştır. Siliyer cisim melanomlarında, 1,3,5 ve 10 yıllık takiplerde metastaz gelişim oranları yaklaşık olarak sırasıyla %10, %55, %73 ve %88, toplam sağ kalım oranı sırasıyla yaklaşık %97,4 %68,1, %51 ve %40,8, hastaliksız sağ kalım oranı ise sırasıyla yaklaşık %90,4, %57,3, %48,1 ve %40,2 olarak saptanmıştır. Koroid melanomlarında, 1,3,5 ve 10 yıllık takiplerde metastaz gelişim oranları yaklaşık olarak sırasıyla %3,6, %11,2, %21 ve %33, toplam sağ kalım oranı sırasıyla %99,4, %93,7, %86,2 ve %73,2, hastaliksız sağ kalım oranı ise sırasıyla %96,4, %89,4, %81 ve %71,8 olarak saptanmıştır (Şekil 4.2).



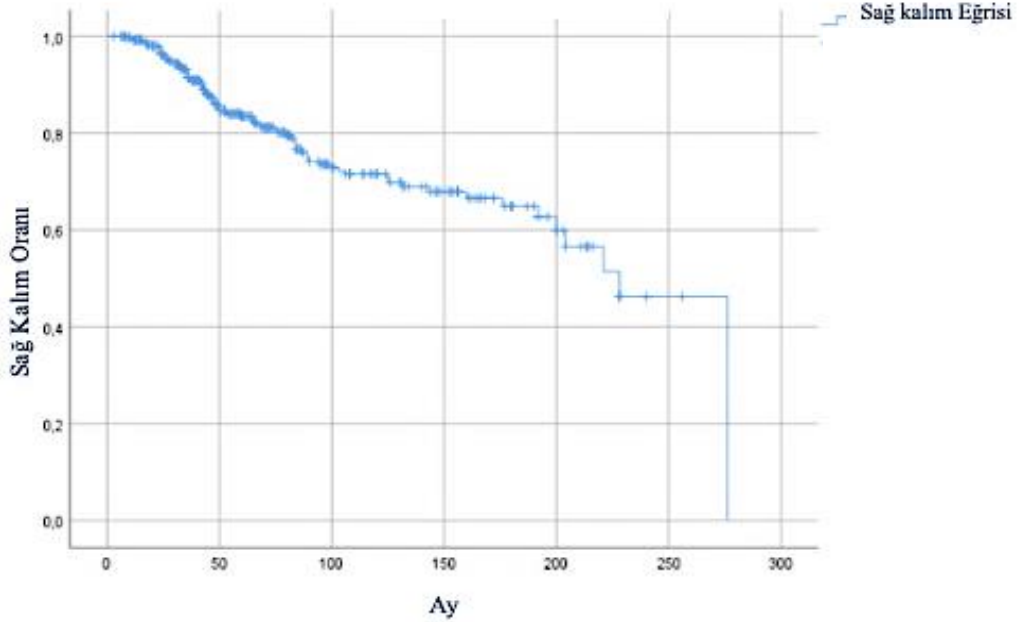
Şekil 4.2 Üveal melanomların yerleşim yerine göre Kaplan-Meier sağ kalım analizi

Tümör taban çapı ortalaması $12,37 \pm 4,25$ mm, kalınlığı ise $6,93 \pm 3,06$ mm bulundu. COMS tümör boyutu sınıflandırmasına göre 31'i (%7) küçük, 272'si (%63) orta ve 129'u (%30) büyük melanom olarak bulundu. Küçük boyuttaki tümörlerde metastaz gelişimi olmazken, orta boyuttaki melanomlarda metastaz oranı yaklaşık %18, büyük melanomlarda yaklaşık %40 olarak saptandı. Uzak metastaz gelişimi açısından görülen bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). AJCC sınıflandırmasına göre üveal melanomların 99'u (%22) T1, 144'ü (%32) T2, 162'si (%36) T3, 46'sı (%10) ise T4 idi. T1 melanomlarda uzak metastaz gelişme oranı %4 (4 hasta), T2 melanomlarda %12,5 (18 hasta), T3 tümörlerde %33 (54 hasta), T4 melanomlarda ise %41 (19 hasta) olarak bulundu. T4 ve T3 melanomlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değilken T3 ve T4 tümörlerde metastaz gelişim oranı, T1 ve T2 tümörlerdekine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$). Tedavi sonrasında hastaların 16'sında (%3,5) ekstraoküler yayılım, 26'sında (%6,5) NVG mevcuttu. Ekstraoküler yayılım olan 6 hastada metastaz gelişim olukun (%37,5) olmayan 346 hastanın 89'unda (%20,5) metastaz saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,10$). Metastaz oranı, NVG gelişenlerde (%31) gelişmeyenlere göre (%20) yüksek bulundu, ancak ki-kare analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,211$).

Uzak metastazı olan ve olmayan hastalar ortalama tanı yaşı açısından karşılaştırıldığında, uzak metastazı olanların ortalama tanı yaşı (ortanca 62(52-72)) uzak metastazı olmayanların ortalama tanı yaşına (ortanca 57,50(47-69)) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0,014$). Uzak metastaz gelişimi, tanı yaşı 60 yaş ve üzerinde olan hastalarda yaklaşık %26, 50-59 yaş olanlarda yaklaşık %19 40-49 yaş olanlarda yaklaşık %14, 40 yaş altında olanlarda ise yaklaşık %14 olarak bulunmuştur.

Lokal nüks gelişen 39 hastanın 16'sında (%41) metastaz gelişti ve bu oran lokal nüks gelişmeyenlerdeki metastaz oranına (%20) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,001$). İlk uzak metastaz saptandığı anda, hastaların yaklaşık %80'inde karaciğer, yaklaşık %17'sinde akciğer, yaklaşık %10'unda kemik ve yaklaşık %17'sinde multiple organ metastazı vardı. Üveal melanom hastalarında 1,3,5 ve 10 yıllık takiplerdeki uzak metastaz gelişme oranı sırasıyla %4, %14, %23 ve %35 saptanmıştır. Ortanca sağ kalım süresi $228 \pm 10,25$ ay (%95 CI: min:207,898-max:248,102) bulunmuştur. Sağ kalım oranı, 1,3,5, ve 10 yıllık takiplerde sırasıyla %99,3, %91,5, %83,5 ve %71,6 olarak saptanmıştır (Şekil 4.3). Ortalama hastaliksiz

sağ kalım süresi, $181,520 \pm 7,04$ aydır (%95CI min: 167,711- max:195,33). Ortalama hastaliksız sağ kalım süresi, 1,3,5 ve 10 yıllık takiplerde sırasıyla %96,1, %87,2, %79,3 ve %70,4'dür.



Şekil 4.3 Üveal melanom Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi

İyot-125 Plak Brakiterapi Grubu

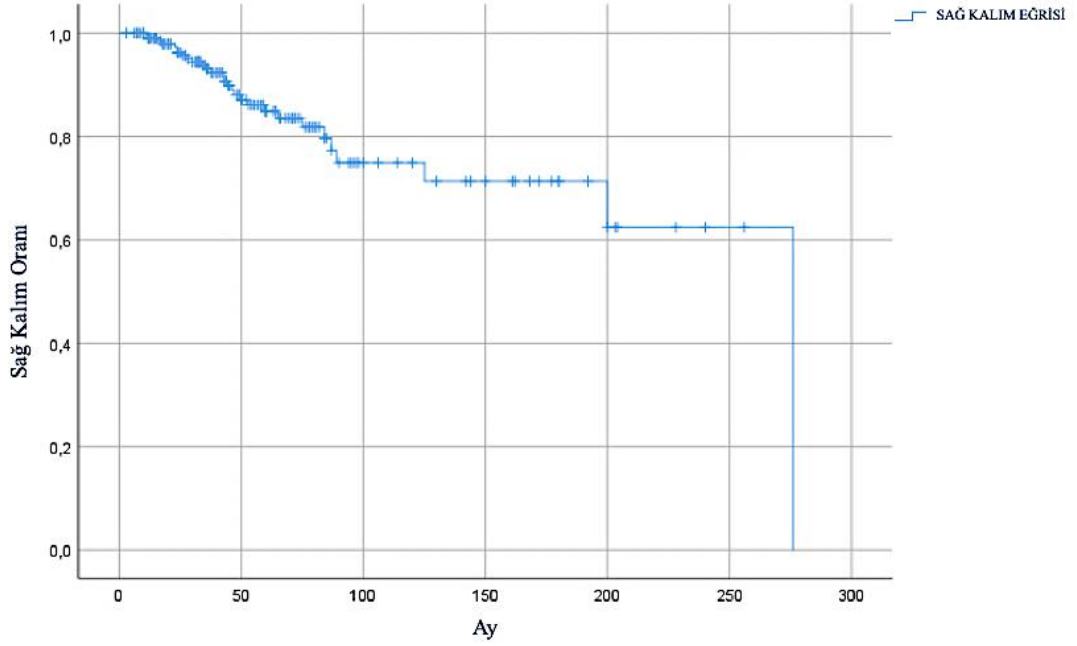
Hastaların ortalama yaşı $57,9 \pm 13,2$ idi. Hastaların 105'i erkek (%47), 119'u kadındı (%53). Takip süresi medyan değeri 43 (27-71) ay olarak bulundu. Başvuru anındaki EİDGK medyan değeri logmar 1,00 (0,40-1,51) idi. Son EİDGK medyan değeri logmar 1,51 (0,70-3,10) olup, tedavi sonrası EİDGK anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,001$). Başvuru anındaki tümör taban çapı medyan değeri 12 (9-14) mm, kalınlığı 5,50 (4-8) mm, tedavi sonrası ise sırasıyla 8 (6-9,90) mm ve 2,82 (1,72-4,5) mm olarak bulunmuştur. İBT uygulanan hastaların 198'i (%88,4) KMM, 21'i %9,4'ü SCM ve 5'i (%2,2) iris melanomu idi. Tedavi alan melanomların 18'i (%8) küçük, 175'i (%78) orta, 31'i (%14) ise büyük boyuttaydı. AJCC sınıflandırmasına göre 56'sı (%25) T1, 92'si (%41,1) T2, 75'i (%33,5) T3, 1'i (%0,5) ise T4 evresindeydi. Toplam 14 (%6,3) hastada tümör rekürrensi gelişti. Sadece İBT tedavisi alan hastaların 13'ünde (%8) lokal nüks gelişti. Kombine TTT tedavisi alan hastaların sadece 1'inde (%1,6) lokal nüks saptandı. İris melanomu hastalarında nüks görülmezken, siliyer cisim melanomlu 2 (%9,5) hastada, koroidal melanomlu 12 (%6) hastada lokal nüks gelişti. Bu fark Fisher'in kesin t testi analizinde anlamlı

bulunmadı ($p=0,408$). İBT tedavisi sonrasında, küçük melanomlarda lokal nüks gelişmemiş olup, orta ve büyük melanomlarda lokal nüks gelişim oranı yaklaşık olarak sırasıyla %6,2 ve %9,6 olarak bulundu. Lokal nüks, T1 tümörlerde sadece 1 (%2) hastada, T2 tümörlerde 7 (%7,6) hastada ve T3 tümörlerde 6 (%8) hastada gelişti. Lokal nüks gelişen 3 hasta brakiterapi ile, orbita invazyonu gelişen bir hasta ise eksternal ışın radyoterapi ile kontrol altına alındı. On (%4,4) göze ikincil tedavi olarak enükleasyon tedavisi uygulandı. Yaklaşık %95,6 oranında göz korunma oranı elde edildi.

İBT tedavisi alan hastalarda, 1,3,5 ve 10 yıllık takiplerdeki toplam uzak metastaz gelişim oranları sırasıyla yaklaşık %3,1, %11, %21,4, %36 olarak bulundu. İki iris melanomu hastasında metastaz gelişmedi. Siliyer cisim melanomunda metastaz oranı %38, koroidal melanomlarda ise %12 olup, anlamlı fark bulundu ($p=0,017$). Küçük posterior melanomlarda metastaz gelişimi görülmezken, orta ve büyük melanomlarda uzak metastaz oranı sırasıyla yaklaşık %14 ve %23 idi ($p>0,05$). T1, T2 ve T3 tümörlerde metastaz gelişim oranı sırasıyla %2, %8,7, %30 olarak bulundu ve T3 tümörlerdeki metastaz gelişim oranı, T1 ve T2 evrelerindeki göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$). İBT tedavisi alan T4 evresindeki 1 hastada metastaz gelişimi olmadı.

İBT tedavisi uygulanan 85 hastada (%38) RR, 76 hastada (%34) katarakt, 49 hastada (%22) RM, 22 hastada (%10) RON, 16 hastada (%7,1) NVG komplikasyonları gelişti. Tanı anında EİDGK, hastaların 59'unda (%26) 20/50 ve üzeri, 58'inde (%26) 20/200 – 20/50 arasında, 107'sinde (%48) 20/200 altında bulundu. Tedavi sonrası son kontrollerde EİDGK, hastaların 45'inde (%20) 20/50 ve üzeri, 44'ünde (%20) 20/200 – 20/50 arasında, 135'inde (%60) 20/200 altında bulundu. Tedavi sonrasında 107 (%48) hastada snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı gelişti.

İBT uygulanan hastalarda ortalama sağ kalım süresi $208,32 \pm 12,96$ ay (%95 CI:182,92-233,73), ortanca değeri ise 276 aydır. Ortalama sağ kalım oranı, 1,3,5 ve 10 yıllık takiplerde sırasıyla %99, %93, %89, %75 olarak saptanmıştır (Şekil 4.4). Hastalısız ortalama sağ kalım süresi $188,21 \pm 12,33$ ay (%95 CI: 164,02-212,39), 1,3,5 ve 10 yıllık hastalısız sağ kalım oranları ise sırasıyla yaklaşık %97, %89, %83 ve %69 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.4 İBT tedavisinde Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi

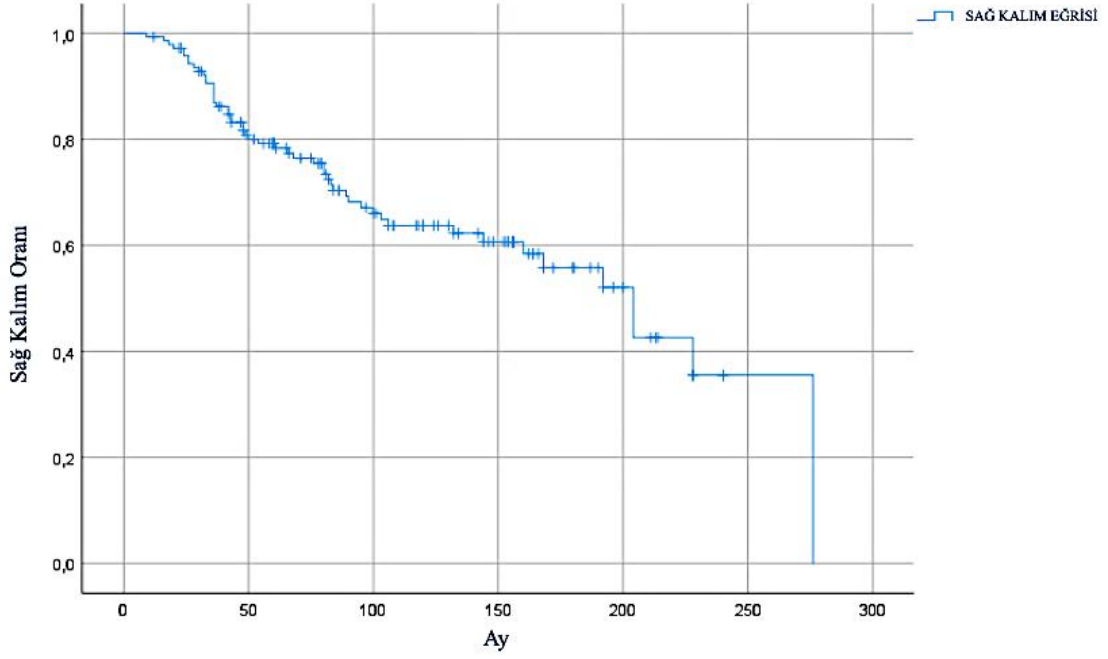
Enükleasyon Grubu

Ortalama tanı yaşı 60 ± 14 yaş, ortalama takip süresi medyan değeri 81,5 (47-149) ay bulundu. Hastaların 68'i (%45) erkek 84'ü (%55) ise kadındı. Medyan tümör taban çapı 15,76 (13-18) mm, kalınlığı ise 9 (8-10) mm saptandı. Melanomların 125'i (%82) koroid, 17'si (%11) siliyer cisim ve 10'u (%7) iris melanomuydu. COMS sınıflandırmasına göre 62 göz (%41) orta boyutta, 89 göz (%59) ise büyük boyuttaydı. Hastanın genel durumu nedeniyle yalnızca 1 küçük melanoma enükleasyon tedavisi uygulanmıştır. AJCC sınıflandırmasına göre tümörlerin 11'i (%7) T1, 27'si (%18) T2, 75'i (%49) T3, 39'u (%26) T4 evresindeydi.

Toplamda 54 hastada (%35,5) uzak metastaz gelişmiştir. Enükleasyon tedavisi alan hastalarda uzak metastaz gelişme oranı iris, siliyer cisim ve koroid melanomunda sırasıyla %20, %65 ve %30 saptandı ve siliyer cisim melanomunda metastaz gelişimi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$). Orta boyut melanomlarda metastaz gelişim oranı %24 iken büyük melanomlarda %40 bulundu. T1, T2, T3 ve T4 evresindeki metastaz gelişim oranları sırasıyla yaklaşık %18, %18,5, %33 ve %49 olarak bulundu. Enükleasyon uygulanan hastaların patolojik incelemesinde hücre tipi, 25 gözde (%16) epiteloid, 78 gözde (%51) spindle, 49 gözde (%33) mikst tip olarak bulundu. On bir epiteloid (%44), 22 spindle (%28) ve 21 mikst tip (%43) hücre tipinde metastaz gelişti. Epiteloid ve mikst tip hücre

tiplerindeki metastaz oranı spindle tipindeki metastaz oranına göre daha yüksek saptandı ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,152$). Yaklaşık %10'unda (14 hasta) ekstraoküler invazyon görüldü. Uzak metastaz gelişimi açısından, ekstraoküler invazyon olanlarla (%50) olmayanlar (%34) arasında ki-kare analizinde anlamlı fark bulunmadı ($p=0,235$). Yaklaşık hastaların %8'inde (12 hasta) vorteks veni invazyonu izlendi. Vorteks veni invazyonu olanlarda metastaz gelişimi (%83,3) olmayanlara (%31,4) göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Sklera invazyonu 88 (%58) enükle gözde görüldü. Sklera invazyonu olan 39 (%44,3) hastada metastaz gelişirken, invazyon olmayan hastaların 15'inde (%23) metastaz gelişti ve sklera invazyonu olanlarda metastaz gelişim oranı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,008$). Optik disk invazyonu enükle edilen gözlerin 12'sinde (%8) izlendi. Optik disk invazyonu olan 6 hastada (%50) uzak metastaz gelişirken, olmayan 48 hastada (%34) metastaz gelişti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,275$). Üç hastada orbital nüks gelişti. Bu hastalara eksternal ışın radyoterapisi uygulandı.

Enükleasyon tedavisi uygulanan hastalarda, 1,3,5 ve 10 yıllık takiplerde metastaz gelişim oranı sırasıyla %5,9, %21,4, %34,9 ve %45,8 olarak bulunmuştur. Enükleasyon uygulanan hastalarda, ortanca sağ kalım süresi $204 \pm 21,74$ ay (%95 CI: 161,38-246,61) saptandı ve 1,3,5,10 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla %99,3, %86,9, %79,2 ve %63,7 olarak bulunmuştur (Şekil 4.5). Hastaliksız sağ kalım oranı ise 1,3,5, ve 10 yıllık takiplerde sırasıyla %94,3, %80,7, %70,5 ve %63,2 olarak saptanmıştır.



Şekil 4.5 Enükleasyon tedavisi alanlarda Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi

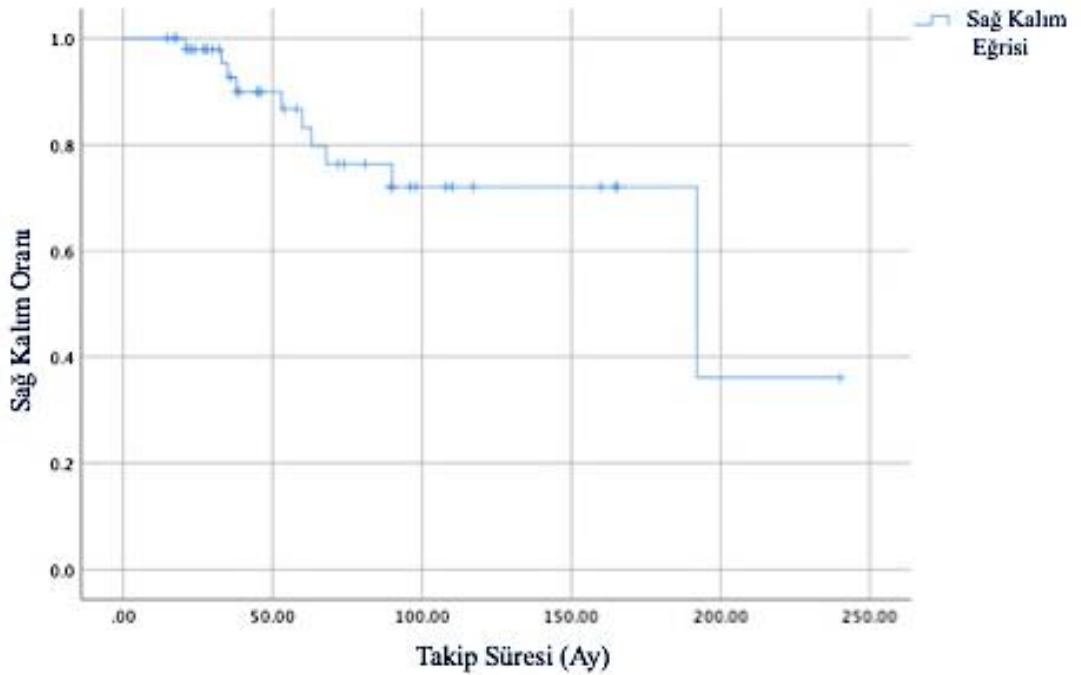
Gamma Knife Stereotaktik Radyocerrahi Grubu

Ortalama tanı yaşı $57,6 \pm 12,6$ yaş bulundu. Erkek (%50) ve kadın (%50) cinsiyet oranı eşitti. Tanı anında EİDGK medyan değeri yaklaşık olarak logmar 1,00 (0,22-1,51) saptandı. Tedavi sonrası son kontrolde EİDGK medyan değeri ise yaklaşık logmar 1,80 (1,00-3,10) olarak saptanmış olup, tedavi sonrasında anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,001$). Beş hastada (%10) tümör siliyer cisim kökenli iken 47 hastada (%90) koroid kökenliydi. On altı hastada (%30) maküler, 7 (%15) hastada jukstapapiller lokalizasyundaydı. Ortanca takip süresi 56 (30-90) aydır. Tanı anında medyan tümör taban çapı 11,25 (8,87- 13,43) mm, kalınlığı 8 (5,75- 9,85) mm saptandı. Tedavi sonrası ise medyan tümör taban çapı 9 (7,35 -13,5), kalınlığı 6,48 (3,42- 8,22) mm saptandı.

COMS'a göre tümörlerin 17'si (%33) büyük boyutta, 35'i (%67) ise orta boyuttaydı. AJCC sınıflandırmasına göre ise tümör T evresi, 9 (%17) hastada T1, 20 (%38) hastada T2, 18 (%35) hastada T3 ve 5 (%10) hastada T4 olarak bulundu. GKRC tedavi grubunda 7 (%13) hastada lokal nüks gelişti ve %87 oranında lokal kontrol başarısı elde edildi. Tümör rekürrensi gelişen 1 hastaya brakiterapi, 6 hastaya ise enükleasyon tedavisi uygulandı. Toplamda 10 (%19) göz enükle edildi. Bunların 6'sı lokal kontrol başarısızlığına, 4'ü ise gelişen NVG nedeniyle oküler ağrıya bağlı oldu. Göz korunma oranı yaklaşık %81 olarak elde edildi. Tümör rekürrensi, T1

tümörlerde %11, T2 tümörlerde %10, T3 tümörlerde %11 ve T4 tümörlerde ise %40 oranında saptanmış olup, T4 tümörlerde lokal nüks oranı diğer evrelere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). Bir, üç, beş ve on yıllık takiplerde metastaz gelişim oranı sırasıyla %2,1, %6,7, %10 ve %36,5 saptanmıştır. Toplam metastaz oranı %21 (11 hasta) saptandı. Metastaz oranı, orta melanomlarda %17, büyük melanomlarda ise %29,4 olarak bulunmuştur. AJCC sınıflandırmasına göre uzak metastaz oranı yaklaşık olarak T1 tümörlerde %11,1, T2 tümörlerde %20, T3 tümörlerde %22,2, T4 tümörlerde ise %40 bulundu. GKRC uygulanan hastalarda ortalama sağ kalım süresi 171 ± 17 aydır (%95CI:136-206). Toplam sağ kalım oranı 1,3,5 ve 10 yıllık takiplerde sırasıyla yaklaşık %100, %94, %88, %76 (Şekil 4.6), hastaliksız sağ kalım oranı ise sırasıyla yaklaşık olarak %97,9, %93, %87 ve %69 saptandı.

Komplikasyon olarak 28 (%54) hastada katarakt, 25 (%48) hastada RR, 20 (%38) hastada RM, 7 hastada (%13,4) RON, 4 (%8) hastada NVG gelişti. Tanı anındaki EİDGK, 18 (%35) hastada 20/50 ve üzerinde, 13 (%25) hastada 20/200 – 20/50 arasında, 21 (%40) hastada 20/200 altında saptandı. Tedavi sonrası son EİDGK ise 8 (%16) hastada 20/50 ve üzeri, 7 (%13) hastada 20/200 – 20/50 arasında, 37 (%71) hastada 20/200 altında saptandı. Tedavi sonrasında 31 (%60) hastada snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı gelişti. Dört hastaya neovasküler glokoma bağlı gelişen oküler ağrı nedeniyle enükleasyon uygulandı.



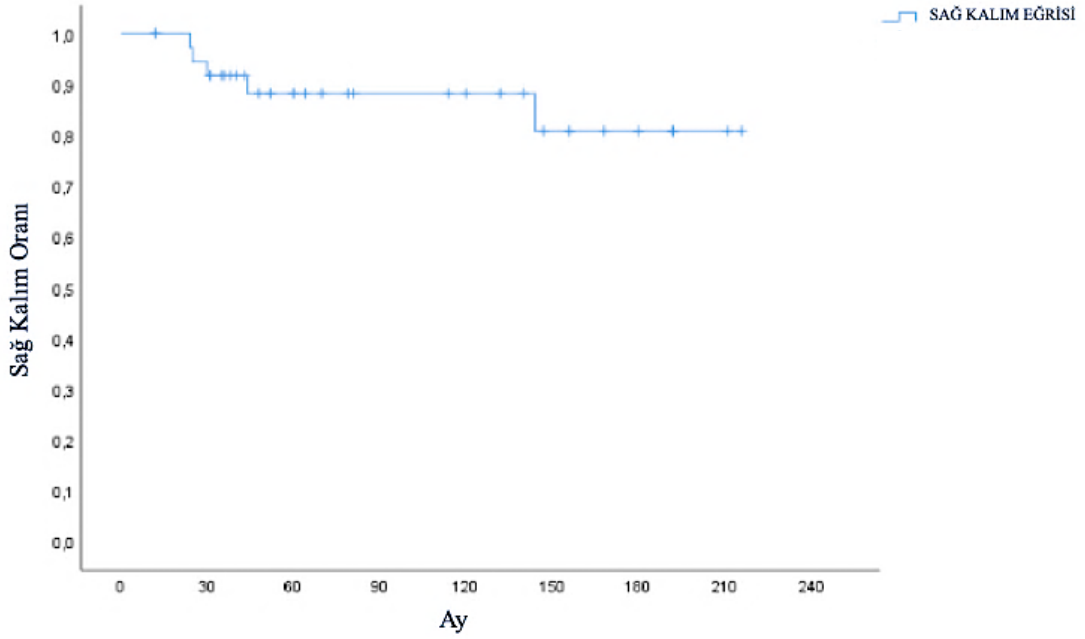
Şekil 4.6 GKRC tedavisi alanlarda Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi

Transpupiller Termoterapi Grubu

Hastaların ortalama tanı yaşı $55,9 \pm 16,6$ yıl bulundu. Hastaların 19'u erkek 19'u kadındı. Takip süresi medyan değeri 67 (37-156) aydır. Başvuru anında medyan EİDGK nlogmar 1,00 (0,15-1,24) saptandı. Tedavi sonrası ise medyan EİDGK logmar 1,65 (0,70-3,10) saptanmış olup, tanı anına göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,001$). İlk başvuru sırasında EİDGK, 13 (%34) hastada 20/50 ve üzeri, 9 (%24) hastada 20/200 – 20/50 arasında, 16 (%42) hastada 20/200 altında, tedavi sonrası son kontrollerde ise 7 (%19) hastada 20/50 ve üzeri, 5 (%13) hastada 20/200-20/50 arasında, 26 (%68) hastada 20/200 altında bulundu. Tedavi sonrasında 20 (%53) hastada snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı gelişti.

Tanı anında medyan tümör taban çapı 8 (4,9-11,25) mm, kalınlığı 3,64 (2,90-5,62) mm olarak bulundu. Tümör, altı hastada (%16) jukstapapiller, 12 hastada (%32) maküla yerleşimli saptandı. Tedavi sonrası son kontrolde ise medyan tümör çapı 5,74 (1-10), kalınlığı 2,9 (0,20-5) mm bulundu. Son tümör boyutları, başvuru anındaki tümör boyutlarına göre anlamlı olarak azalmıştır ($p < 0,001$). Hastaların 21'i (%55) T1, 11'i (%29) T2, 6'sı (%16) ise T3 evresindeydi. Sekiz hasta (%21) küçük boyutta, 26 hasta (%68) orta ve 4 hasta da (%10) büyük boyuttaydı. Küçük melanomlarda %12,5 oranında, orta melanomlarda %35 oranında lokal nüks gelişti. Büyük boyuttaki 4 tümörün tamamında lokal nüks gelişti. Lokal nüks toplamda 14 hastada (%37) gelişti ve nüks gelişen hastalardan bir hastaya ilave TTT, 9 hastaya brakiterapi, 4 hastaya ise enükleasyon tedavisi uygulandı. Enükleasyon uygulananların tamamı T3 kategorisindeydi. AJCC sınıflandırmasına göre T1 ve T2 tümörlerde lokal nüks oranı sırasıyla %9 ve %64 bulundu.

Küçük melanomlarda sistemik metastaz gelişimi olmazken, orta melanomlarda %11,5, büyük melanomlarda %50 oranında metastaz saptandı. T1 tümörlerde metastaz gelişimi görülmedi. T2 ve T3 tümörlerde uzak metastaz gelişim oranı sırasıyla yaklaşık %18 ve %66,7 bulundu. TTT tedavisi alan hastalarda uzak metastaz oranı, 1,3 ve 5 yıllık takiplerde sırasıyla %3, %9,5 ve %14, toplam sağ kalım oranı ise yaklaşık olarak sırasıyla %100, %91,7 ve %88 bulunmuştur (Şekil 4.7). Hastalısız sağ kalım oranı yaklaşık olarak sırasıyla %97, %91 ve %87 saptanmıştır. Ortalama sağ kalım süresi $188,84 \pm 11,19$ aydır (%95 CI: min:166,90-max:210,78).



Şekil 4.7 TTT tedavisi alanlarda Kaplan-Meier testi toplam sağ kalım analizi

Lokal Rezeksiyon Grubu

İkisi erkek, ikisi kadın olmak üzere toplamda 4 iris melanomuna iridektomi (2 hasta) ve iridosiklektomi (2 hasta) cerrahisi uygulandı. Tanı anında ortalama yaş 55 yıl (35-71) idi. Takip süresi medyan değeri 203 (60-240) bulundu. İris melanomlarını ikisi inferior biri nasal biri üst kadran yerleşimliydi. İki hastada tümör T1, bir hastada T2 ve diğer hastada da T3 kategorisindeydi. Tanı anında medyan EİDGK logmar 0,2 (0-0,7), tedavi sonrası son EİDGK medyan değeri ise logmar 0,58 (0,22-1) saptandı. Hastaların takiplerinde nüks ve metastaz gelişmedi. TSR uygulanan 6 hastanın üçü erkek, üçü kadındı. Tanı anında ortalama yaş 64 (39-70) idi. Tanı anındaki ortalama EİDGK logmar 1,66 (0-3,1), tedavi sonrası son kontrolde ise ortalama EİDGK 2,05 (1-3,10) saptandı. Takip süresi medyan değeri 58 (40-108) aydır. Posterior melanomların 2'si superior, 2'si inferior ve diğer tümörler ise nasal temporal kadranda saptandı. Tanı anında ortalama en büyük tümör taban çapı $13 \pm 4,2$ mm, ortalama tümör kalınlığı ise $4,53 \pm 0,9$ bulundu. Tümörlerin 4'ü (%67) orta, 2'si (%33) büyük boyuttaydı. Bir (%17) tümör T1, 2 (%33) tümör T2, 2 (%33) tümör T3 ve 1 (%17) T4 evresindeydi. İki (%33) gözde tedavi öncesinde retina dekolmanı mevcuttu. Dört göze adjuvan brakiterapi uygulanırken 2 göze uygulanmadı. Adjuvan brakiterapi tedavisi almayan yalnızca bir hastada (%17) lokal nüks gelişti. Bu hastada tedaviden 3 yıl sonra uzak metastaz gelişti ve öldü.

Endorezeksiyon uygulanan 12 hastanın 4'ü (%33) erkek 8'i (%67) kadındı. Ortanca tanı yaşı 55 (37-80) idi. Başvuru anında EİDGK logmar 1,55 (0-3,1) tedavi sonrası son kontrolde ise logmar 1,55 (0-3,1) saptandı. Tümörlerin 5'i (%42) maküla, 1'i (%8) jukstapapiller, 2'si (%17) süperior, 2'si inferior, 1'i (%8) nasal, 1'i (%8) temporal kadranda yerleşimliydi. Tanı anında en büyük tümör taban çapı ortalama 12 (8-16), ortalama tümör kalınlığı ise 8,4 (2,5-12) mm saptandı. Endorezeksiyon uygulanan tümörlerin 8'i (67) orta, 4'ü (%33) büyük boyuttaydı. Bir (%8) tümör T1, 7 (%58) tümör T2, 2 (%17) tümör T3 ve 2 (%17) T4 kategorisindeydi. Takip süresi medyan değeri 27 (12-72) aydır. Hastaların tamamına adjuvan brakiterapi tedavisi uygulanmıştır. Hiçbir hastada lokal nüks gelişmedi ve %100 lokal kontrol başarısı elde edildi. Hastaların 2'sinde (%17) uzak metastaz gelişti ve bu hastaların biri metastaz sonrası 3 ay, diğeri ise 15 ay sonra öldü.

Orta ve Büyük Melanomlarda GKRC ve İBT Tedavisinin Karşılaştırılması

İBT grubundaki küçük melanomlu ve iris melanomlu hastalar çıkartılarak orta ve büyük posterior melanomu olan GKRC (52 hasta) ve İBT (201 hasta) tedavisi uygulanan hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları karşılaştırıldı. İki grup arasında tanı yaşı, cinsiyet, lateralite, başvuru anındaki EİDGK, tümör boyutları, tümör lokalizasyonları, ortanca takip süresi ve AJCC T evresi açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 GKRC ve İBT Tedavisi Alan Orta ve Büyük Melanomlu Hastaların Klinik Özellikleri

	GKRC	İBT	P Değeri
Hasta Sayısı	52	201	
Yaş	57,6 ± 12,6	57,5 ± 13,3.	0,976
Cinsiyet (E/K)	26/26	95/106	0,724
Lateralite (Sağ/Sol)	27/25	105/96	0,981
EİDGK (Logmar)	1,00 (0,22-1,51)	1,00 (0,1-1,51)	0,596
Tümör Çapı (mm)	11,25 (8,87-13,43)	12 (10-14)	0,347
Tümör Kalınlığı (mm)	8 (5,75-9,85)	6,5 (5-10)	0,056
AJCC T Kategorisi			
T1	9 (%17)	33 (%17)	0,877
T2	20 (%38)	92 (%45)	0,344
T3	18 (%35)	75 (%38)	0,719
T4	5 (%10)	1	<0,001
Lokalizasyon			
Koroid	47 (%90)	181 (%90)	0,942
Siliyokoroidal	5 (%10)	20 (%10)	
Kadran lokalizasyonu			
Maküla	16 (%30)	67 (%33)	0,725
Peripapiller	7 (%15)	13 (%6)	0,95
Süperior	9 (%17)	41 (%20)	0,617
İnferior	8 (%15)	35 (%17)	0,728
Nasal	6 (%11,5)	24 (%12)	0,936
Temporal	6 (%11,5)	24 (%12)	0,936
Takip Süresi (ay)	56 (30-90)	45 (30-73)	0,167

Tedavi sonrasında GKRC tedavisi ve İBT tedavisi uygulanan orta ve büyük melanomlu hastaların tedavi sonuçları karşılaştırıldı. Son EİDGK, radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi, neovasküler glokom açısından fark bulunmadı. Snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı, radyasyon makülopatisi ve katarakt ise GKRC grubunda anlamlı olarak yüksek oranda gelişti (tablo 4.9) GKRC grubunda toplam 7 (%13,4) hastada lokal rekürrens gelişirken İBT grubunda 14 (%7) hastada lokal nüks gelişti ve fark bulunmadı (tablo 4.9). Orta posterior melanomlarda GKRC grubunda 5 (%14) hastada, İBT grubunda 11 (%6,2) hastada lokal rekürrens gelişti ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,103). Büyük melanomlarda

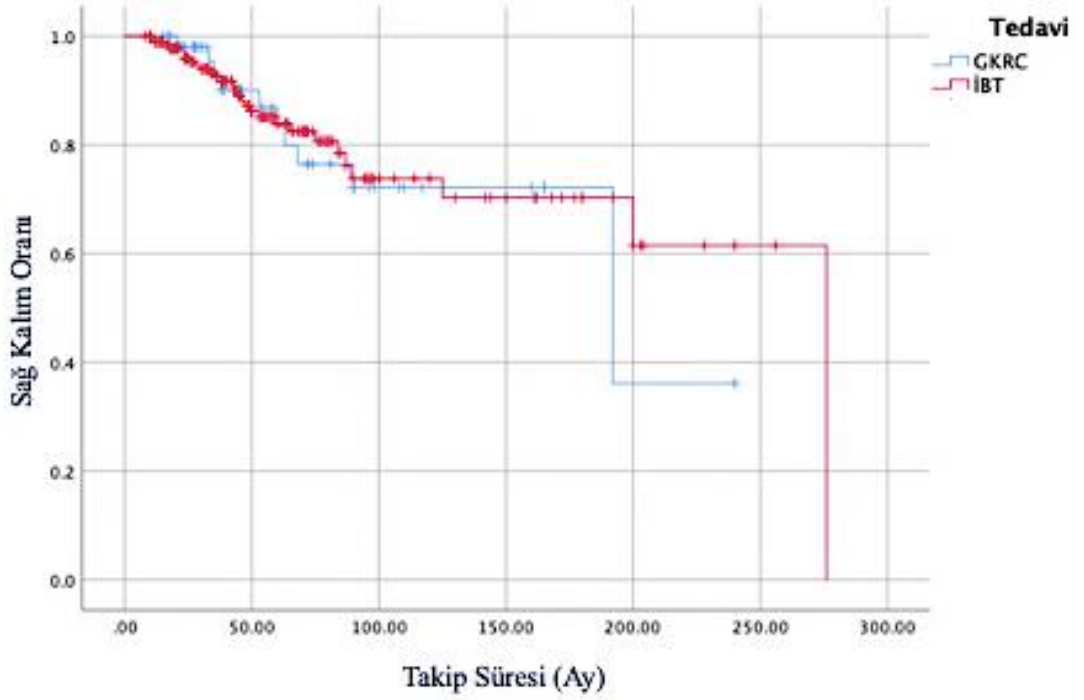
ise GKRC grubunda 2 (%12) hastada, İBT grubunda 3 (%10) hastada tümör rekürrensi izlendi ve aralarında fark yoktu (P=0,82). AJCC sınıflandırmasına göre GKRC ve İBT grubunda lokal nüks sırasıyla T1 tümörlerde 1 (%11) ve 1 (%3) hastada (p=0,312), T2 tümörlerde 2 (%10) ve 7 (%8) hastada (p=0,721), T3 tümörlerde 2 (%11) ve 6 (%8) hastada (P=0,672) gelişti. GKRC grubunda T4 evresindeki 5 hastanın 2 'sinde (%40) lokal rekürrens gelişti. İBT grubunda T4 evresinde yalnızca 1 hasta olduğu için istatistiksel olarak karşılaştırılmadı. Göz korunma oranı GKRC grubunda daha düşük bulunmuş olup metastaz gelişimi açısından iki grup arasında fark yoktu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Orta ve Büyük Melanomlu Hastalarda GKRC ve İBT Tedavi Sonuçları

	GKRC	İBT	P Değeri
Son EİDGK	1,80 (1,00-3,10)	1,51 (0,7-3,10)	0,46
Görme Kaybı*	31 (%60)	89 (%44)	0,048
Radyasyon Retinopatisi	25 (%48)	79 (%39,3)	0,251
Radyasyon Makülopatisi	20 (%38)	47 (%23,4)	0,028
Katarakt	28 (%54)	70 (%35)	0,012
Radyasyon Papillopatisi	7 (%13,4)	20 (%10)	0,464
Neovasküler Glokom	4 (%8)	14 (%7)	0,855
Lokal Rekürrens	7 (%13)	14 (%7)	0,13
Göz Korunması	42 (%81)	191 (%95)	<0,001
Metastaz	11 (%21)	31 (%15)	0,254
5 Yıllık Sağ Kalım	%88	%89	0,805

*: Snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı

Orta ve büyük melanomlu GKRC ve İBT tedavisi uygulanan hastalarda yapılan Kaplan-Meier sağ kalım analizinde 5 toplam sağ kalım oranı GKRC grubunda %88, İBT grubunda %89 saptandı (Log Rank p=0,805) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8 Orta ve Büyük Melanomlarda GKRC ve İBT Tedavi Gruplarının Kaplan-Meier Sağ Kalım Analizi

AJCC T3 Evresindeki Büyük Melanomlarda İBT ve Enükleasyon Tedavisinin Karşılaştırılması

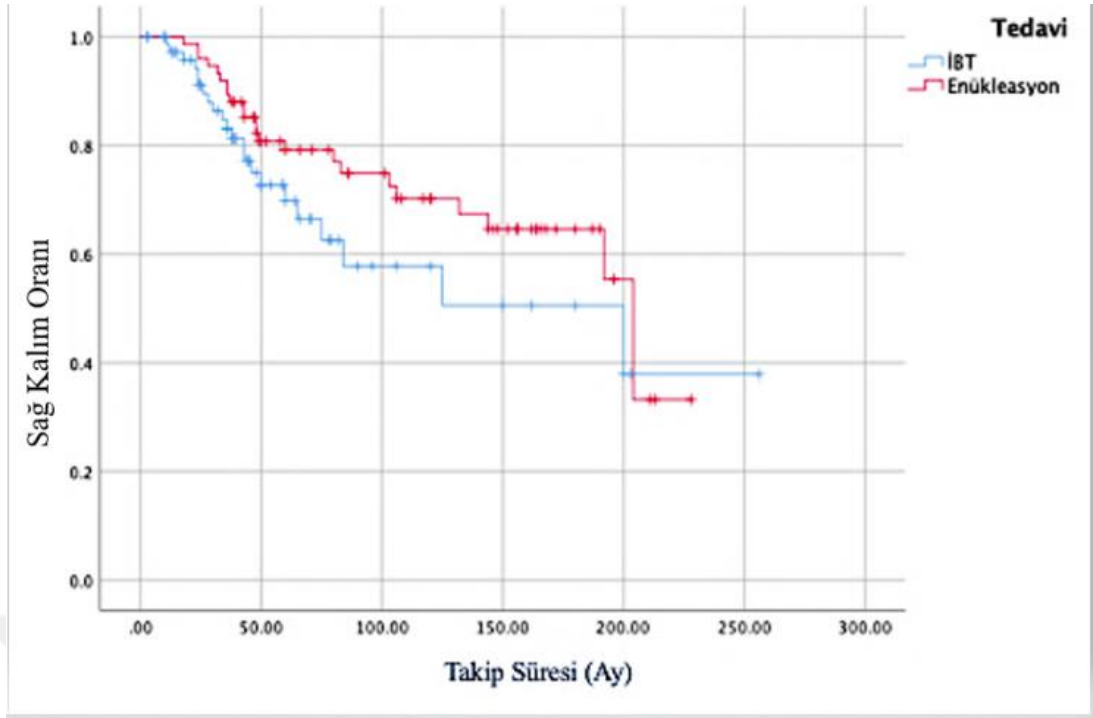
İBT ve Enükleasyon tedavi grubundaki büyük melanomlardan T3 evresindekiler alınarak karşılaştırıldı. T4 evresinde İBT grubunda sadece 1 hasta olduğu için T4 evresinde karşılaştırma yapılmadı. Tedavi öncesinde yaş, cinsiyet, tanı anında ortalama EİDGK, tümör taban çapı ve kalınlığı medyan değeri ve lokalizasyon gibi klinik özellikler açısından her iki grup arasında fark yoktu. Takip süresi ise enükleasyon grubunda anlamlı olarak uzun bulundu (Tablo 4.3).

Tedavi sonrasında İBT grubunda 6 hastada (%8) lokal kontrol başarısızlığı oldu ve bu hastalara enükleasyon uygulandı. Yaklaşık (%92) oranında göz korunma oranı elde edildi. Enükleasyon grubunda ise 1 hastada orbital nüks gelişti ve eksternal ışın radyoterapisi uygulandı. T3 evresinde İBT grubunda 23 hastada (%30), enükleasyon grubunda 25 hastada (%33) uzak metastaz gelişti. T3 kategorisinde beş ve on yıllık toplam sağ kalım oranı Kaplan-Meier sağ kalım analizinde İBT grubunda yaklaşık %78 ve %73, enükleasyon grubunda ise %80 ve %73 olarak bulundu ve fark yoktu (Şekil 4.9, log rank testi p=0,134).

Tablo 4.3 İBT ve Enükleasyon Tedavisi AJCC Sınıflandırması T3 Evresindeki Posterior Melanomların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonucu Karşılaştırılması

	İBT	Enükleasyon	P Değeri
Hasta Sayısı	75	75	
Yaş	56,8 ± 13,8	58,9 ± 14,7	0,447
Cinsiyet (E/K)	37/38	35/40	0,743
Ortalama EİDGK (Logmar)	1,35 ± 1,08	1,62 ± 1,04	0,103
Medyan Tümör Çapı (mm)	14 (13-16)	15 (13-16)	0,19
Medyan Tümör Kalınlığı (mm)	8 (6-10)	9 (8-10)	0,061
Lokalizasyon			
Siliyer Cisim	12 (%16)	8 (%11)	0,336
Koroid	63 (%84)	67 (%89)	
Jukstapapiller	5 (%6,6)	4 (%5,3)	0,807
Medyan Takip Süresi (Ay)	41 (24-70)	86 (47-156)	<0,001
Metastaz	23 (%30)	25 (%33)	0,726
5 yıllık Sağ Kalım	%78	%80	0,134

T3 melanomlarda İBT grubunda tedavi öncesinde EİDGK medyan değeri logmar $1,35 \pm 1,08$ iken tedavi sonrasında logmar $1,98 \pm 1,11$ olarak bulundu ($p=0,36$). Tedavi öncesinde EİDGK 21 hastada (%28) snellen eşelinde 20/50 ve üzerinde, 16 hastada (%21) 20/200 – 20/50 arasında, 38 hastada ise (%51) 20/200 altında bulundu. Tedavi sonrasında ise 10 hastada (%13) 20/50 ve üzeri, 11 hastada (%15) 20/200 – 20/50 arasında, 54 hastada (%72) 20/200 altında bulundu. Snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı 40 hastada (%53) görüldü. Komplikasyon olarak radyasyon retinopatisi 30 hastada (%40), radyasyon makülopatisi 15 hastada (%20), radyasyon optik nöropatisi 9 hastada (%12), katarakt 27 hastada (%36) ve neovasküler glokom 7 hastada (%9,3) gelişti. Altı hastaya lokal rekürrens nedeniyle enükleasyon uygulandı.



Şekil 4.9 AJCC T3 Melanomlarda İBT ve Enükleasyon Tedavi Gruplarının Kaplan-Meier Sağ Kalım Analizi

AJCC T1 Evresindeki Küçük Melanomlarda İBT ve TTT Tedavisinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda TTT ve İBT tedavisi uygulanan hastalardan T1 evresindeki koroidal melanomlar alınarak karşılaştırıldı. İki grup arasında yaş, cinsiyet, tanı anındaki EİDGK, tümör kalınlığı, tümör lokalizasyonu açısından fark yoktu. Maksimum tümör taban çapı ve takip süresi medyan değeri ise İBT grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.4).

Hastaların EİDGK snellen eşelinde tanı anında İBT grubunda 15 hastada (%30) 20/50 ve üzerinde, 16 hastada (%32) 20/200-20/50 arasında, 19 hastada ise (%38) 20/200 altında saptandı. Tedavi sonrasında son kontrolde 15 hastada (%30) 20/50 ve üzerinde, 13 hastada (%26) 20/200-20/50 arasında, 22 hastada ise (%44) 20/200 altında saptandı. Snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı 24 hastada (%48) gelişti. TTT grubunda ise 7 hastada (%33) 20/50 ve üzerinde, 16 hastada (%19) 20/200-20/50 arasında, 8 hastada ise (%38) 20/200 altında saptandı. Tedavi sonrasında son kontrolde 6 hastada (%39) 20/50 ve üzerinde, 2 hastada (%10) 20/200-20/50 arasında, 13 hastada ise (%61) 20/200 altında saptandı Snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı 10 hastada (%48) gelişti ve İBT grubu ile fark bulunmadı. İki

grup arasında son kontroldeki EİDGK logmar değeri ve lokal kontrol başarısı açısından da fark yoktu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4 İBT ve TTT Tedavisi AJCC Sınıflandırması T1 Evresindeki Koroidal Melanomların Klinik Özellikleri ve Tedavi Sonucu Karşılaştırılması

	İBT	TTT	P Değeri
Hasta Sayısı	50	21	
Yaş	58,2 ± 12	56,3 ± 15	0,681
Cinsiyet (E/K)	27/23	10/11	0,241
Ortalama İlk EİDGK (Logmar)	0,98 ± 0,8	0,8 ± 0,8	0,689
Ortalama Son EİDGK (Logmar)	1,37 ± 1,19	1,40 ± 1,15	0,904
Görme Kaybı*	24 (%48)	10 (%48)	0,976
Medyan Tümör Çapı (mm)	8 (6-9)	5 (3,75-7,25)	<0,001
Medyan Tümör Kalınlığı (mm)	4 (2,5-5)	3 (2-5)	0,502
Lokalizasyon			
Süperior	8 (%16)	6 (%28)	0,224
İnfeior	6 (%12)	1 (%5)	0,59
Nasal	5 (%10)	2 (%10)	0,95
Temporal	5 (%10)	1 (%5)	0,52
Maküler	21 (%42)	8 (%38)	0,602
Jukstapapiller	5 (%10)	3 (%14)	0,759
Medyan Takip Süresi (Ay)	41 (30-60)	60 (37-130)	0,009
Lokal Nüks	1 (%2)	2 (%9)	0,15
Metastaz	1 (%2)	Yok	

*: Snellen eşelinde ≥ 3 sıra görme kaybı

AJCC Sınıflandırması T Kategorisine Göre Tedavi Gruplarının Lokal Rekürrens ve Metastaz Açısından Karşılaştırılması

Lokal rekürrens açısından T1 ve T2 evrelerinde İBT, GKRC ve TTT tedavi grupları karşılaştırılmıştır. T3 evresinde ise TTT grubunda lokal nüks oranı anlamlı olarak yüksek olup GKRC ve İBT grubu karşılaştırılmıştır. T4 evresinde tedavi gruplarındaki hasta sayısı yetersiz olduğu için değerlendirilmedi. Metastaz açısından ise T1 ve T2 evresinde lokal rezeksiyon seçenekleri hariç tüm tedavi grupları, T3 evresinde İBT, GKRC ve enükleasyon, T4 evresinde ise GKRC ve enükleasyon

grupları karşılaştırılmıştır. Lokal rezeksiyon grubunda yeterli hasta sayımız olmadığı için diğer tedavi grupları arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 AJCC Sınıflandırması T Kategorisine Göre Tedavi Gruplarının Lokal Rekürrens ve Metastaz Açısından Karşılaştırılması

	GKRC	İBT	TTT	Enükleasyon	P değeri
Lokal Rekürrens					
T1	1 (9)	1 (56)	2 (21)		0,222
T2	2 (20)	7 (92)	7 (11)		<0,001
T3	2 (18)	6 (75)			0,672
Metastaz					
T1	1 (9)	1 (56)		2 (11)	0,059
T2	4 (20)	8 (92)	2 (11)	5 (27)	0,33
T3	4 (18)	23 (75)		25 (75)	0,655
T4	2 (5)			19 (39)	0,98

5. TARTIŞMA

En sık görülen birincil göz içi malign tümör olan üveal melanomun tedavisinde geçmiş yıllarda enükleasyon altın standart geleneksel tedavi yöntemidir. Zimmerman hipotezi ile birlikte göz koruyucu tedavi protokolleri önem kazanmış ve başta brakiterapi olmak üzere günümüzde sıklıkla tercih edilmektedir. Tedavi seçeneğinin belirlenmesinde en önemli etken kanser kontrolü iken, diğer önemli etkenler gözün korunması ve mümkünse görmenin korunmasıdır. COMS orta boyut posterior melanomlardaki çalışmasıyla birlikte brakiterapi çoğu hastada en sık tercih edilen göz koruyucu tedavi yöntemi olmuştur [43]. Ancak posterior melanomlarda TTT, GKRC, stereotaktik radyoterapi, yüklü parçacık radyoterapi ve lokal rezeksiyon gibi diğer tedavi yöntemleri de kliniklerde göz koruyucu tedavi yöntemi olarak tercih edilebilmektedir. Literatürde bu tedavi yöntemlerinin enükleasyona göre sağ kalım açısından farkı olmadığı ile ilgili yayınlar mevcut iken, göz koruyucu tedavi yöntemlerinin tümörün kontrolündeki etkinliği ve komplikasyonlar açısından kendi içlerinde karşılaştırılması ile ilgili çalışma sayısı yetersizdir. Bu yüzden çalışmamızda da hastalara en çok brakiterapi olmak üzere birden çok göz koruyucu tedavi modaliteleri uygulanmış olup, tedavi sonuçlarını ve başarısını değerlendirdik. Metastaz gelişimi açısından karşılaştırdık. Ayrıca ÜM prognozunu değerlendirdik ve risk faktörlerinin prognoza olan etkisini araştırdık.

Yapılan farklı çalışmalarda ortalama tanı yaşı 55-62 yıl arasındadır [2,4,7,20,63]. Shields ve arkadaşlarının 8033 olgu ile yaşa bağlı prognozu araştırdığı çalışmada, tahmini metastaz gelişimi 3,5 ve 10 yıllık takiplerde, sırasıyla 20 yaş altında %2, %9, %9, 21-60 yaş arasında %6, %12, %23, 60 yaş üzerinde %11, %19, %28 olarak bulunmuş ve artan her dekat ile metastaz gelişme riskinin arttığı ve sağ kalımın azaldığı bildirilmiştir [63]. Bizim çalışmamızda da ortalama tanı yaşı literatüre benzer şekilde bulunmuştur. Ayrıca ortalama tanı yaşı, metastazı olan hastalarda metastazı olmayan hastalara göre yüksek bulundu. Bunun yanında artan yaş ile metastaz gelişim riski artmaktadır ki bu da literatür ile benzerlik göstermektedir.

Literatürde tümör boyutu, yaş, cinsiyet gibi üveal melanomun prognozuna etki eden faktörler ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak cinsiyet ile ilgili farklı veriler söz konusudur. Bu sebeple çalışmamızda cinsiyetin ÜM prognozuna etkisi araştırdık. Literatürde 8033 olgu ile yapılan bir çalışmada, üveal melanom insidansı erkek ve kadın cinsiyette eşit oranda görülmüş [63]. Ancak yapılan diğer çalışmada yaşa göre düzeltilmiş insidansın, erkeklerde (%51,8) kadınlardan (%48,2) daha sık olduğu belirtilmiştir [2]. Üveal melanom epidemiyolojisi ile ilgili geniş hasta sayısı ile yapılan çalışma olan “The Surveillance, Epidemiology, and End Results” (SEER) verisine göre yaşa göre düzeltilmiş insidans kadınlarda her yıl başına milyonda 4,4 yeni olgu iken, erkeklerde milyonda 5,8 yeni olgu ile daha yüksek saptanmış [2]. Avustralya’da yapılan bir çalışmada, insidansın 65 yaş ve üzerinde erkeklerde daha yüksek olduğu, 65 yaş altında ise her iki cinsiyette eşit olduğu bildirilmiştir [11]. Başka bir çalışmada, cinsiyetler arasında toplam sağ kalım açısından fark olup olmadığı incelenmiş ve fark olmadığı belirtilmiştir [64]. Zloto ve arkadaşları tarafından cinsiyetin ÜM prognozuna etkisinin araştırıldığı çalışmada, üveal melanomun kadınlarda daha fazla görüldüğü saptanmış ve ÜM ile ilişkili mortalitenin ve metastazın erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir [65]. Ayrıca Rietschel ve arkadaşları da metastatik UM hastalarında kadınlarda sağ kalım süresinin daha uzun olduğunu belirtmiştir [66]. Bizim çalışmamızda da UM kadınlarda daha sık saptandı ve toplam sağ kalım kadınlarda erkeklerden daha fazla bulundu. Kadınlarda prognozun daha iyi olmasının sebebinin hormonal faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir [65,67,68]. Primer UM veya metastatik UM dokusunda androjen reseptörlerinin gelişebildiği ya da östrojenin karaciğerdeki mikrometastaz gelişimini inhibe ettiği öne sürülmektedir [65]. İleri yaşta bu farkın daha belirgin olup gençlerde daha az olması, bu durumun hormonal faktörlere bağlı olabileceğini destekleyebilir. Ancak çalışmalarda her iki cinsiyet arasında fark saptansa da belirgin düzeyde bir fark olmaması ve farklı sonuçların bulunması etnik köken farklılığı gibi diğer nedenlere bağlı olabilir.

ÜM en sık koroidde, ikinci sıklıkta siliyer cisimde, en az ise iriste görülmektedir. Shields ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 3,5 ve 10 yıllık takiplerde metastaz oranının, iris melanomlu hastalarda sırasıyla %0,5, %4,1, %6,9, siliyer cisim melanomlu hastalarda sırasıyla %12, %19, %33, koroidal melanomlu hastalarda ise sırasıyla %8, %15, %25 olduğu bildirilmiştir [24]. İris melanomu olan 169 hasta ile yapılan bir çalışmada 10 yılda %5 oranında metastaz geliştiği

bildirilmiştir [18]. İris melanomu, siliyer cisim ve koroidal melanoma göre daha iyi prognoza sahiptir [4,23,69]. Bizim çalışmamızda da iris melanomunun, siliyer cisim ve koroid melanomuna göre metastaz oranı daha düşük ve sağ kalım süresi uzun bulunmuştur. Bunu sebebinin tanı anında tümörün boyutunun küçük olması, daha erken yaşta ve evrede olması olduğu söylenebilir. Siliyer cisim melanomu ise en kötü prognozlidir. Yapılan bir çalışmada 5 yıllık takipte metastaz oranı %28, ölüm oranı ise %22 olarak bulunmuştur [70]. Başka bir çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak 5 yıllık mortalite oranı %53 olarak bildirilmiştir [71]. Siliyer cismin zengin vasküler yapısı, uzun süre asemptomatik olması, geç tanı alması ve tanı anında büyük tümör boyutu, SCM prognozunun kötü olmasının sebepleri olabilir.

Tümör boyutu en önemli prognostik faktörlerden biridir. Tümör boyutu arttıkça metastaz ihtimali artmaktadır. On yıllık metastaz oranı 8033 olgu ile yapılan çalışmada, küçük melanomlarda %12, orta melanomlarda %26, büyük melanomlarda ise %49 bulunmuştur [24]. Diener-West ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 5 yıllık takipte mortalite oranı, küçük melanomlarda %16, orta melanomlarda %32 ve büyük melanomlarda %53 olarak bildirilmiştir [72]. Orta melanomlarda yapılan COMS çalışmasında, 5 ve 10 yıllık mortalite oranı sırasıyla yaklaşık olarak %10 ve %18 olduğu belirtilmiştir [43]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde tümör boyutu arttıkça metastaz ihtimali artmaktadır.

Posterior üveal melanomlarla yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan COMS, posterior üveal melanomu küçük, orta ve büyük olarak sınıflandırmış ve bu sınıflandırmaya göre çalışmalar yapılmıştır. Ancak son on yılda AJCC komitesi tarafından ayrıntılı bir sınıflandırma yapılmıştır. Bizde çalışmamızda AJCC T kategorisine göre metastaz gelişimi açısından korelasyon olup olmadığını değerlendirdik. Literatürde 7731 olgu ile yapılan çalışmada 5 yıllık metastaz oranı sırasıyla T1 tümörlerde %8, T2 tümörlerde %14, T3 tümörlerde %31, T4 tümörlerde ise %51 olarak bulunmuştur [73]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde T kategorisi ile metastaz ve mortalite oranı arasında korelasyon olduğunu, T evresi arttıkça metastaz ve mortalite oranının yükseldiğini gösterdik.

Ekstraoküler uzanım, ÜM prognozuna etki eden bir diğer risk faktörüdür. Literatürde ekstraoküler uzanım olguların yaklaşık %8-15'inde görülmektedir [74,75]. Yapılan bir çalışmada 5 yıllık mortalite oranı, mikroskopik yayılımı ve 5 mm'den küçük ekstraoküler uzanımı olan hastalarda sırasıyla yaklaşık olarak %37 ve %24 olarak belirtilmiştir. Geniş ekstraoküler uzanımlarda ise (5 mm üzeri) 5 yıllık

mortalite oranı %78 olarak bildirilmiştir [76]. Başka bir çalışmada 3 mm 'den az ekstraoküler uzanım olan hastalarda 5 yıllık mortalite oranı %18 olarak belirtilmiştir [77]. Bizim çalışmamızda da ekstraoküler uzanımı olan hastalarda metastaz oranı, olmayan hastalara göre yaklaşık 2 katı kadar yüksek bulunmuştur. Metastaz ihtimali, geniş ekstraoküler yayılımı olan hastalarda (5 mm üzeri) daha da yüksek olmaktadır.

Göz koruyucu tedavi sonrası lokal nüks gelişen hastalarda metastaz oranı, lokal nüks gelişmeyenlere göre daha yüksek olmaktadır [78]. Çalışmamızda bu veriye benzer şekilde lokal nüks gelişenlerde metastaz oranı daha yüksek bulundu. Bunun nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, lokal kontrol başarısızlığı sonrasında tümörün daha agresif ve malign karakter kazanması sonrasında erken metastaz gelişmesine bağlı olabileceği düşünülebilir. Lokal nüks, tümörün radyasyon direncine bağlı olabileceği gibi düşük radyasyon dozuna, radyoaktif plağın yanlış lokalizasyonda yerleşimine, yetersiz radyoterapötik marjine ve GKRC tedavisinde göz hareketlerine bağlı olabilir. Bu etkenlere dikkat ederek lokal kontrol başarısını yükseltmek, prognozun daha iyi olmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca brakiterapiye kombine olarak TTT uygulanması lokal nüksü azaltmaktadır [42].

ÜM hastalarında uzak metastaz en sık karaciğere olmaktadır. Yapılan bir çalışmada metastazı olan hastaların %89'unda karaciğere, %29'unda akciğere, %17'sinde kemiğe, %11'inde ise lenf noduna metastaz görülmüştür [79]. Metastaz sonrasında ortalama sağ kalım 6 ay olarak bildirilmiştir [79]. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde en sık karaciğere ve ikinci sıklıkta akciğere metastaz gelişmiş olup, metastaz sonrası ortalama sağ kalım yaklaşık 8 ay bulundu. Yapılan bir çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranının yaklaşık %81,6 olduğu belirtilmiştir [2]. ÜM hastalarında uzun dönem prognoz analizinin yapıldığı çalışmada 5 yıllık metastaz oranı %32, 15 yıllık metastaz oranı %50 ve 25 yıllık metastaz oranı %56 olarak bildirilmiştir [80]. Bizim çalışmamızda da ÜM hastalarında, 5 yıllık metastaz oranı yaklaşık %23,2, toplam sağ kalım oranı ise literatüre benzer şekilde %83,5 olarak bulunmuştur.

Günümüzde brakiterapi, küçük ve orta melanomlarda altın standart göz koruyucu tedavi olarak uygulanmaktadır. Shields ve ark. İBT uygulanan küçük melanomlar ile yapılan çalışmada 5 yıllık lokal rekürrensi %6,5, metastaz oranını ise %4,5 olarak rapor etmiştir [81]. Çalışmamızda ise İBT tedavisi uygulanan küçük melanomlarda %100 lokal kontrol oranı elde edilmiştir. Orta posterior üveal melanomlarla yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan COMS, orta posterior

melanomlarda iyot-125 brakiterapi sonuçlarını değerlendirmiş olup, 5 yıllık sağ kalım oranını %82, lokal kontrol oranını ise yaklaşık %90 olarak bildirmiş ve sağ kalım açısından enükleasyon ile fark bulunmadığını belirtmiştir [82]. Vonk ve ark. çalışmasında, İBT tedavisinde 5 yıllık lokal kontrol oranını %95,3 göz korunma oranını ise %90,2 bildirmiştir [83]. Correa ve ark. ise 120 hasta ile yaptığı çalışmada 5 yıllık sağ kalım oranını %83,9, lokal kontrol oranını %88,2 olarak rapor etmiştir [84]. Perez ve ark. düşük doz ile (69 Gy) yaptığı çalışmada lokal kontrol oranını %91, 5 yıllık metastaz oranını ise %10 olarak bildirmiştir [85]. COMS ve diğer çalışmaların verilerine benzer şekilde çalışmamızda, orta boyuttaki tümörlerde İBT tedavisinde yüksek lokal kontrol başarısı elde edildi ve enükleasyonla İBT arasında metastaz açısından fark saptanmadı. Ayrıca sonuçlarımız sağ kalım oranı, lokal kontrol ve göz korunma başarısı açısından literatürdeki rutenyum-106 ve palladium-103 izotipi ile yapılan önceki çalışmalara da benzerdir [86–90].

COMS çalışmasında büyük melanomlarda enükleasyon öncesi brakiterapi uygulanmasının mortaliteyi azaltmadığı belirtilmiştir [44]. Ayrıca büyük melanomlarda da brakiterapinin alternatif olarak uygulanabileceğini bildirilen çalışmalar mevcuttur [91–94]. Ancak büyük melanomlarda yüksek lokal kontrol ve göz korunma başarısı elde edilmesine rağmen radyasyona bağlı komplikasyonlar daha yüksek oranda görülmekte ve görsel prognoz daha kötü olup radyoterapi kullanımını sınırlandırabilmektedir. Semenova ve ark. T3 ve T4 melanomlarda palladium-103 izotipi ile yaptığı çalışmada, lokal rekürrens oranını %9, metastaz oranını ise T3 evresinde %29, T4 evresinde ise %44 bulunmuş. Tedavi sonrası son görme keskinliği hastaların %53'ünde 20/200 ve üzerinde saptanmış [95]. King ve ark. ise T4 melanomlarda İBT tedavisi uygulamış ve lokal rekürrensi sadece %9 olarak gözlemiştir. Ancak görsel prognozu incelememişler ve toplam sağ kalım oranının literatüre göre düşük olduğunu görmekteyiz [96]. Bizim çalışmamızda da brakiterapi uygulanan büyük melanomlarda lokal nüks sadece %9,6 oranında görüldü ve metastaz gelişimi açısından İBT ile enükleasyon arasında fark saptanmadı. T3 evresinde İBT ile enükleasyon tedavilerini karşılaştırdık. Metastaz ve sağ kalım açısından literatüre benzer oranlar elde ettik ve İBT ile enükleasyon grubu arasında fark saptanmadı. T3 melanomlarda İBT grubunda sadece %8 oranda lokal rekürrens gelişti. Radyoterapiye bağlı komplikasyonların da kabul edilebilir düzeyde olduğunu düşünebiliriz. Ancak görsel prognoza baktığımızda T3 evresinde İBT tedavisi sonrasında hastaların sadece %28'inde görme keskinliği 20/200 ve üzerindeydi. Bu

oran önceki çalışmalara göre düşük gibi görünse de tedavi öncesi görme keskinliği hastaların %49'unda 20/200 ve üzerinde bulundu. Radyoterapiye bağlı görme kaybı geliştiği gibi tedavi başlangıcında da yüksek tümör boyutuna bağlı düşük görme keskinliği ortalaması mevcuttu. Sonuç olarak komplikasyon oranları kabul edilebilir düzeyde olup, yüksek lokal kontrol başarısı ile büyük melanomlarda da (T3 evresinde) İBT tedavisinin enükleasyona alternatif olarak uygulanabilir.

Brakiterapiye kombine olarak TTT uygulanması lokal kontrol başarısını artırmaktadır. Shields ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kombine olarak TTT tedavisi alan hastalarda lokal nüksün sadece %3 olduğu belirtilmiştir [42]. Başka bir çalışmada ise tamamlayıcı olarak TTT tedavisi ve lokalizasyon kontrolünde intraoperatif USG kullanılmış, lokal kontrol başarısızlığının yaklaşık %3,6 olduğu bildirilmiştir [97]. Bizde çalışmamızda lokal kontrol oranını, TTT ile kombine brakiterapi tedavisi alanlarda TTT almayanlara göre daha yüksek bulduk. Lokal kontrol başarısının yanında tümör üzerine uygulanması gereken radyasyon dozu daha düşük tutulabileceğinden radyasyon bağlı komplikasyonların daha az olabileceği söylenebilir. Ayrıca özellikle ekvator gerisindeki, maküla ve optik diske yakın tümörlerde intraoperatif USG ile plak lokalizasyonunun kontrolü lokal kontrol başarısını artırmaktadır.

AJCC sınıflandırmasına göre T1, T2 ve T3 kategorisinde olan hastalarda İBT ile enükleasyon arasında metastaz gelişimi açısından fark bulunmadı. Ayrıca lokal kontrol başarısını her üç kategoride %90'ın üzerinde bulduk. T1, T2 ve T3 evrelerinde brakiterapi tedavisinin başarıyla uygulanabileceğini gösterdik. T4 kategorisinde brakiterapi tedavisi alan hasta sayımız yeterli olmadığı için istatistiksel değerlendirmeye almadık. Ancak yapılan çalışmalarda T4 kategorisinde de brakiterapinin uygulanabileceği bildirilmiştir [95,96]. Yine de büyük tümör boyutu nedeniyle yüksek radyasyon dozuna bağlı olarak komplikasyonlar daha yüksek oranda görüleceği ve görsel prognozun kötü olduğu düşünüldüğünde, T4 kategorisindeki büyük melanomlarda seçilmiş hastalarda brakiterapi tercih edilebileceği söylenebilir.

Brakiterapinin görsel prognoza etki eden ve en sık görülen komplikasyonlarından biri radyasyon retinopatisidir (RR). Geçmişte yapılan çalışmalarda, 5 yılda hastaların yaklaşık %41-42'sinde RR geliştiği bildirilmiş ve en önemli risk faktörlerinin yüksek radyasyon dozu ve posterior tümör lokalizasyonu (foveaya yakınlığı) olduğu belirtilmiştir [98,99]. Geçmişte yapılan bir çalışmada

melanomlu gözlerde, normal göze göre vitreusta vasküler endotelial büyüme faktörü-a (VEGF-A) düzeyi daha yüksek saptanmış ve radyoterapi sonrasında da yükseldiği bulunmuş [100]. Literatürde yapılan önceki çalışmalarda RR tedavisinde bevacizumab anti-VEGF tedavisinin etkili olduğu gösterilmiştir [101–103]. Shah SU ve ark. yaptıkları çalışmada plak çıkarıldıktan sonra proflaktik olarak her 4 ayda bir 2 yıl boyunca toplamda 7 kez intravitreal bevacizumab tedavisi uygulanan grubu, anti-VEGF proflaksisi almayan grupla karşılaştırdıklarında, intravitreal bevacizumab proflaksisi alanlarda radyasyon retinopatisinin daha az oranda geliştiğini bildirmiştir [104]. Bundan yola çıkarak bizde brakiterapi uygulanan hastalara RR gelişmesini önlemek amacıyla radyoterapi sonrasında 4 ayda bir intravitreal bevacizumab uyguladık. Bizim çalışmamızda RR oranının Shah SU ve ark. çalışmasına göre daha yüksek bulunması ortalama takip süremizin daha uzun olmasına bağlı olabilir. Literatürde RR tedavisinde intravitreal ranibizumab ve aflibercept kullanımının da etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır [105,106]. Ancak bu Anti-VEGF ajanlar bevacizumaba göre daha pahalı olup etkinlik açısından üç grubu karşılaştıran prospektif bir araştırma yapılabilir.

TTT özellikle küçük KMM ve şüpheli koroidal melanom olgularında invaziv olmayan alternatif göz koruyucu tedavi seçeneklerinden biridir. Literatürdeki önceki çalışmalarda primer TTT tedavisi uygulanan küçük KMM hastalarında lokal nüks oranı %8 ile %56 arasında değişmektedir [37,38,107-114]. Shields ve ark. küçük KMM olan 256 hasta ile yaptığı çalışmada, tümör rekürrensini %9 oranında saptamış ve uzak metastazı sadece 2 (<%1) hastada izlemiştir [37]. Ancak bu çalışmada medyan takip süresi 19 ay olarak belirtilmiştir. Literatürde en yüksek tümör nüksü oranı %56 ile Spire ve ark. tarafından bildirilmiştir [109]. Mashayekhi ve ark. tarafından yapılan çalışmada 5 yılda tümör rekürrensini %26 olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bir ya da iki risk faktörü olan küçük melanomlarda rekürrensini 10 yılda %18, 6 ya da 7 risk faktörü içeren melanomlarda ise %55'e çıktığı bildirilmiştir. On yıllık uzak metastaz oranını ise %9 olarak bulmuşlar [38]. Harbour ve ark. şüpheli küçük KMM hastalarında plak brakiterapi (adjuvan TTT) ve primer TTT tedavisini karşılaştırmış, tümör rekürrensini sadece TTT tedavisi alanlarda %17, kombine plak brakiterapi ve TTT tedavisi alanlarda ise %6 olarak bulmuş ve tedavi sonrası görme kaybı açısından fark saptamamış [108].

Çalışmamızda primer TTT tedavisi uygulanan hastalarda tümör rekürrensi (%37) literatürdeki çalışmaların ortalamasına göre yüksek olup, bu durumun

ortalama takip süremizin önceki çalışmalara göre daha yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülebilir. Büyük melanomlu 2001-2003 yılları arasında takipli primer TTT tedavisi alan 4 hastanın tamamında yine T3 kategorisine göre 6 hastanın 5'inde tümör nüksü gelişmiştir. Günümüzde güncel tedavide büyük melanomlarda primer TTT tedavisinin yerinin olmadığını söylenebilir. Ayrıca orta melanomlarda da TTT grubunda (%35) tümör nüksü brakiterapiye göre (%6,6) anlamlı düzeyde yüksektir. Aynı şekilde T2 kategorisinde de lokal kontrol başarısızlığı yüksek düzeydedir. Bu nedenle orta ve AJCC T2 kategorisindeki tümörlerde primer TTT tedavisi tercih edilmemelidir. T1 tümörlerde ise tümör rekürrensi açısından TTT grubu (%9) ile brakiterapi (%2) grubu arasında belirgin farklılık bulunmamaktadır. Ancak tümör rekürrensi yine de brakiterapiye göre fazla olup, nüks oranı arttıkça metastaz gelişme riski yükselmektedir. Bunun yanında tümör boyutu arttıkça, tümör pigment içeriği azaldıkça, tümör kenarı optik diske yaklaştıkça ve risk faktörleri arttıkça TTT lokal kontrol başarısı azalmaktadır. Ayrıca görsel prognoz açısından bakılacak olursa, yapılan bir çalışmada küçük KMM olgularında, tedavi sonrasında gelişen görme kaybı açısından brakiterapi ile TTT arasında fark bulunmamış [108]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde T1 kategorisindeki melanomlarda görsel prognoz açısından fark saptanmadı. Bu nedenle arka poldeki pigmente, optik diske teması olmayan ya da minimal olan küçük koroidal melanomlar ve multiple risk faktörü içermeyen şüpheli küçük melanomlar gibi ancak seçilmiş olgularda primer TTT tedavisi tercih edilebilir.

Orta ve büyük melanomlarda brakiterapi ve proton yüklü radyoterapi haricinde, GKRC alternatif göz koruyucu radyoterapi seçeneğidir. İntrakranial tümörlerin tedavisinden kullanılan GKRC, literatürde ilk defa Zambrano ve ark. tarafından insanlarda ÜM tedavisinde kullanılmıştır [115]. Geçmişte yüksek doz radyasyona bağlı komplikasyon oranları yüksek iken, düşük doz radyasyon ile yapılan çalışmalarda ise lokal kontrol başarısının düşmediği, sağ kalım açısından fark olmadığı ve komplikasyon oranının azaldığı belirtilmiştir [54,55,116]. Dinca ve ark. yaptığı çalışmada 35 Gy, 45Gy ve 50-70 Gy marjinal radyasyon dozlarındaki GKRC hasta gruplarını kıyaslamış ve gruplar arasında sağ kalım açısından fark bulmamıştır. Görsel prognozun 35 Gy dozundaki grupta daha iyi olduğu ve radyasyon retinopatisi, glokom ve katarakt gibi komplikasyonların daha az olduğunu belirtmiştir. Beş yıllık sağ kalım oranını, 35 Gy dozunda %64 olarak bildirmişlerdir [116]. Mueller ve ark. düşük doz ile yaptığı çalışmada (25 Gy) %97 lokal kontrol

başarısı elde etmiştir. Ancak takip süresi diğer çalışmalara göre kısadır [54]. Hass ve ark. 32 ÜM hastası ile yaptığı çalışmada literatürdeki en yüksek RR (%84) ve NVG (%47) oranını rapor etmiştir [117]. Modorati ve ark. uzun dönem tedavi sonuçlarını bildirmiş ve %41,2 oranında katarakt, %34,5 oranında RR, %27,3 oranında NVG geliştiğini rapor etmiştir. Lokal kontrol başarısını ise %93,3 olarak bildirmişlerdir [118]. Sarıcı ve Pazarlı kliniğimizde 2013 yılında yaptığı önceki çalışmada RR oranını %24, metastaz oranını %18, 5 yıllık sağ kalım oranını ise %86 olarak bulmuştur [52]. Literatürdeki önceki çalışmalarda GKRC tedavisi uygulanan ÜM hastalarında, bildirilen metastaz oranı %13-32, 5 yıllık sağ kalım oranı ise %52,4 ile %86 arasında değişmektedir [52-56,116,119-121]. (Tablo 5.1)

Tablo 5.1 Mevcut çalışma ve literatürdeki yayınlanmış GKRC çalışmalarının tümör özellikleri, tedavi dozu ve sonuçları

	Hasta Sayısı	Medyan Takip Süresi (Ay)	Medyan Tümör Kalınlığı(mm)	Doz (Gy)	Lokal Kontrol (%)	RP (%)	Metastaz (%)	Sağ Kalım (%) *
L.H.Arnett ve ark. [119]	17	26,4	6,5	17-27	94,1	N/A	N/A	52,4
Sarıcı ve Pazarlı [52]	50	40	8,7	30	90	24	18	86
Dinca ve ark. [116]	170	63,5	N/A	35-70	N/A	25,8-41,7	N/A	64,5
Modorati ve ark. [118]	194	57,6	N/A	35,8	93,3	34,5	N/A	N/A
Joye ve ark. [121]	23	41,5	6,3	21,7	91	8,7	13	N/A
Fakiris ve ark. [56]	19	40	4,1	40	94,4	11	32	55
Hass ve ark. [117]	32	38	5,6	50	N/A	84	N/A	N/A
Mevcut çalışma	52	56	6,48	30	87	48	21	89,8

*: 5 yıllık Sağ Kalım Oranı

Çalışmamızda GKRC grubunda lokal kontrol başarısı, sağ kalım oranı ve komplikasyon oranları daha önce yapılan çalışmalara benzer bulundu. Daha önce

bildirildiği gibi bizim çalışmamızda da orta ve büyük ÜM tedavisinde, GKRC ile enükleasyonla kıyaslandığında sağ kalım açısından fark olmayıp, GKRC posterior üveal melanom tedavisinde alternatif tedavi olarak başarı ile uygulanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda GKRC sonuçları daha önce yapılan brakiterapi çalışmalarıyla karşılaştırılarak yorumlanmıştır. Ancak literatürde aynı çalışma içinde brakiterapi ile GKRC tedavisinin karşılaştırıldığı mevcut çalışma yoktur. Bu nedenle çalışmamız GKRC ve brakiterapi tedavisi alan hastaların tedavi sonuçlarını karşılaştıran ilk çalışmadır. İki grup arasında görme keskinliği açısından anlamlı fark olmamasına rağmen tedavi sonrasında görme kaybı (≥ 3 sıra Snellen eşeli) gelişen hastaların oranı GKRC grubunda daha fazla bulundu. Lokal kontrol başarısı, metastaz gelişimi ve sağ kalım oranı açısından Brakiterapi ile GKRC grubu arasında fark saptanmadı. Ancak GKRC grubunda komplikasyon oranları brakiterapi grubuna göre yüksek bulundu. Her ne kadar tümör rekürrensi açısından benzer sonuçlar elde edilse de göz korunma oranı brakiterapi grubunda daha yüksekti. Sonuç olarak GKRC, ÜM tedavisinde enüklasyona alternatif olarak göz koruyucu tedavide başarı ile uygulanabilir. Ancak komplikasyon oranının daha yüksek olması ve görsel prognozun daha kötü olması nedeniyle brakiterapiye göre daha üstün olduğu söylenemez. Bu nedenle GKRC, brakiterapi tedavisi uygulanamayan, ameliyat olamayacak durumdaki hastalar gibi seçilmiş posterior ÜM hastalarında alternatif göz koruyucu tedavi yöntemidir.

İris melanomu en az görülen ve prognozu en iyi olan üveal melanomdur. Tedavisinde lokal rezeksiyon, radyoterapi ve enüklasyon alternatif tedavi yöntemlerindedir [122]. Conway ve ark. 51 hasta ile yaptığı çalışmada, lokal rezeksiyon uygulanan iris melanomlarında sadece 4 hastada rekürrens geliştiğini ve metastaz görülmediğini bildirmiştir [123]. Klauber ve ark. yaptığı çalışmada, iridektomi ve iridotrabekülosiklektomi uygulanan hastalarda lokal nüks ve metastaz görülmediğini, küçük iris ve siliyer cisim melanomunda lokal rezeksiyon cerrahisinin tercih edilebileceğini belirtmiştir [124]. Çalışmamızda buna benzer şekilde lokal rezeksiyon uygulanan 4 iris melanomu hastasında lokal nüks ve metastaz gelişmedi. Ancak hasta sayımız yetersiz olup daha geniş hasta sayısı gerekmektedir.

Posterior üveal melanomlarda ise endorezeksiyon ve transskleral rezeksiyon cerrahisi uygulanabilir. Karkhaneh ve ark. endorezeksiyon cerrahisi uygulanan orta melanomlu 20 hasta ile yaptığı çalışmada, tümör rekürrensini ve metastaz oranını %5 ,göz korunma oranını ise %75 olarak bildirmiştir [125]. Vidoris ve ark. ise lokal nüks gözlememiş ve %7 oranında metastaz geliştiğini rapor etmiştir [126]. Konstantinidis

ve ark. uzun dönem endorezeksiyon sonuçlarını paylaşmış, lokal nüksü sadece %3 olarak bulmuş ve peripapiller melanomlarda endorezeksiyonun radyoterapiye alternatif olarak uygulanabileceğini bildirmiştir [58]. Caminal ve ark. koroidal melanomlarda endorezeksiyon ve İBT sonucunu karşılaştırmış, iki grup arasında lokal nüks, metastaz ve göz korunma oranı açısından benzer sonuçlar elde etmiştir [127]. Ancak yapılan önceki çalışmalarda, cerrahi manipülasyonların ve yetersiz rezeksiyonun, tümörün göz çevresine ve sistemik olarak disseminasyonuna neden olabileceği belirtilmiştir [128,129]. Farklı bir görüş olarak, metastaz gelişiminin cerrahiden bağımsız olarak biyolojik bir süreç olduğu ve metastaz gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğu belirtilmiştir [130]. Biewald ve ark. geniş hasta serisiyle büyük melanomlarla yaptığı çalışmada, lokal nüksü %5 oranında, metastazı ise %15,5 oranında gözlemlemiş ve adjuvan radyoterapinin lokal nüksü azaltmadığını belirtmiştir [131]. Ancak Garcia-Arumi ve ark. büyük posterior melanomlarda adjuvan brakiterapi alan ve almayan endorezeksiyon uygulanan hastaların sonuçlarını değerlendirmiş, lokal nüksün sadece endorezeksiyon uygulananlarda %12,2 olduğunu, adjuvan brakiterapi uygulananlarda ise nüks gelişmediğini rapor etmiştir [132].

Çalışmamızda endorezeksiyon uygulanan tüm koroidal melanomlara adjuvan İBT uygulandı ve %100 lokal kontrol başarısı elde edildi. Ayrıca metastaz oranı önceki yapılan çalışmalara benzer bulundu. Ancak en önemli limitasyonumuz hasta sayımızın yetersiz oluşudur. Yine de endorezeksiyon cerrahisinin posterior üveal melanomlarda uygulanabilecek alternatif göz koruyucu tedavi yöntemi olduğunu söyleyebiliriz. Özellikle radyoterapiye bağlı komplikasyonların fazla olması beklenen (jukstapapiller ve maküler) büyük posterior melanomlarda tercih edilebilir. Tümör yüksekliği 10-11 mm'yi aşan büyük melanomlarda, rezeksiyon sonrası rezidüel tümörü olan hastalarda adjuvan radyoterapi uygulanması lokal kontrol başarısını artıracaktır.

TSR posterior üveal melanom tedavisinde radyoterapiye alternatif tedavi olarak uygulanabilen lokal rezeksiyon cerrahisinden biridir. Bechrakis ve ark. tarafından yapılan TSR ve İBT tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada, görsel fonksiyonların TSR grubunda daha iyi olduğunu, lokal rekürrensin TSR grubunda daha fazla olmasına rağmen göz korunma başarısı ve mortalite oranı açısından fark olmadığını rapor etmiştir [133]. Kivela ve ark. da benzer şekilde lokal kontrolün İBT grubunda daha iyi olduğunu ancak TSR grubunda bazı majör komplikasyonların

daha az olduğunu ve sağ kalım açısından fark olmadığını bildirmiştir [134]. Aynı şekilde Puusaari ve ark. görsel prognozun TSR tedavisinde daha iyi olduğunu ancak lokal nüksün daha fazla olduğunu bildirmiş ve buna dikkat edilerek yüksek radyasyona bağlı komplikasyonlar nedeniyle kötü görsel sonuç beklenen büyük melanomlarda alternatif olarak uygulanabileceği belirtilmiştir [135]. Caminal ve ark. ise hipotansif anestezi olmadan uygulanan TSR ile İBT arasında lokal nüks ve sağ kalım açısından benzer sonuç elde etmiştir [60]. Bechrakis ve ark. 200 hasta ile uzun dönem TSR sonuçlarını sunduğu çalışmasında ise 5 yıllık lokal rekürrens ve metastaz oranını sırasıyla %24 ve %28 olarak rapor etmiştir [136]. Çalışmamızda da TSR tedavisi uygulananlarda lokal nüks ve metastaz, yapılan önceki çalışmalara benzer şekilde yaklaşık %17 oranında gelişti.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu, endorezeksiyon ve TSR tedavisi uygulanan hastalarda yüksek göz korunma oranı elde edilmesine rağmen hasta sayısının, diğer göz koruyucu tedavi seçenekleri ile anlamlı bir istatistiksel olarak karşılaştırma yapabilmek için yetersiz olmasıdır. Bu nedenle lokal rezeksiyon tedavileri diğer tedavi modaliteleri ile karşılaştırılmadı. Geniş hasta sayısı ile randomize kontrollü prospektif çalışma yapılarak tedavi gruplarının karşılaştırılması bize ek bilgi sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız proton yüklü radyoterapi tedavisi hariç olmak kaydı ile üveal melanomlarda tüm tedavi seçeneklerinin tek bir merkezde uygulanması ve bunların sonuçlarının analiz edilmesi açısından literatürdeki nadir çalışmalardandır. Öncelikle çalışmamız göstermektedir ki göz koruyucu tedaviler üveal melanomların yönetiminde etkin tedavi seçenekleridir. Detaylı istatistiksel analizler yapılarak birçok sonuç ortaya konulabilmiştir. Görülmektedir ki ilerleyen yaşla metastaz gelişimi arasında korelasyon bulunmaktadır. Kadınlarda toplam sağ kalım süresinin daha uzun ve prognozun daha iyi olduğunu saptadık. Artan tümör boyutu ile metastaz gelişimi arasında ilişki bulunmaktadır. Metastaz oranını, lokal rekürrens gelişenlerde gelişmeyenlere göre daha yüksek saptadık. AJCC sınıflandırması T evresi arttıkça metastaz oranı artmaktadır. T1 evresindeki küçük koroidal melanomlarda, primer TTT ve İBT tedavisi arasında lokal kontrol başarısı ve görsel prognoz açısından fark bulunmayıp, dikkatlice seçilmiş hastalarda primer TTT tedavisi uygulanabilir. T1 ve T2 evresindeki melanomlarda, İBT ile enükleasyon arasında metastaz gelişimi açısından fark bulunmamış olup, İBT tedavisi yüksek lokal kontrol başarısı ile göz koruyucu tedavi olarak başarılı şekilde uygulanabilmektedir. T3 evresindeki büyük melanomlarda da uygulanan İBT ve enükleasyon tedavileri arasında metastaz ve sağ kalım açısından fark olmayıp, yüksek lokal kontrol başarısıyla, kabul edilebilir görsel prognozu ve komplikasyon oranlarıyla İBT, enükleasyona alternatif olarak uygulanabilir. Orta ve büyük posterior üveal melanomlarda, GKRC ile enükleasyon arasında metastaz açısından fark bulunmadı. Orta ve büyük posterior melanomlarda, GKRC ve İBT arasında lokal kontrol oranı ve sağ kalım açısından fark olmamasına rağmen GKRC grubunda göz korunma oranı daha düşük, bazı komplikasyonlar daha fazla ve görsel prognoz daha kötü bulundu. Bu nedenle GKRC, orta ve büyük boyuttaki posterior melanomlarda plak brakiterapi uygulanamayan durumlarda enükleasyona alternatif olarak tercih edilebilir. Endorezeksiyon ve TSR grubunun diğer tedavi seçenekleriyle karşılaştırılması için lokal rezeksiyon uygulanan hasta sayısı yetersiz olup geniş hasta sayısına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- [1] J. S. Shields and C. L. Shields, "Posterior uveal melanoma: clinical and pathologic features," in *Intraocular Tumours—A Text and Atlas*, J. A. Shields and C. L. Shields, Eds., pp. 117–136, W.B. Saunders, Philadelphia Pa, USA, 1992.
- [2] Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118(9): 1881–1885.
- [3] Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology* 2003; 110(5): 956–961.
- [4] Kaliki S, Shields CL. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)*. 2017 Feb;31(2):241-257.
- [5] Sarıcı, Ahmet Murat. Göz Tümörlerinde Yeni Görüntüleme Metodları-Ultrason Biyomikroskopi, Optik Koherens Tomografi, Fundus Otofloresans Görüntüleme. *Turkish Journal of Ophthalmology/Turk Oftalmoloji Dergisi*, 2014, 44.
- [6] Papastefanou VP, Cohen VM. Uveal melanoma. *J Skin Cancer*. 2011;2011:573974.
- [7] Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-2315.
- [8] Shields CL, Kaliki S, Arepalli S, et al. Uveal melanoma in children and teenagers. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(3):197-201.
- [9] Liu YM, Li Y, Wei WB, Xu X, Jonas JB. Clinical characteristics of 582 patients with uveal melanoma in China. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0144562.
- [10] Aronow M, E, Topham A, K, Singh A, D: Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol* 2018;4:145-151.
- [11] Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG et al. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. *Int J Cancer* 2003; 105 (1):117–122.
- [12] Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(1): 54–60.
- [13] Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal

melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(8):993-1003.

[14] Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 2005; 112(10): 1784–1789.

[15] Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal Nevus transformation into melanoma Analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127(8):981-987.

[16] Shields CL, Lim LS, Dalvin LA, Shields JA. Small choroidal melanoma: detection with multimodal imaging and management with plaque radiotherapy or AU-011 nanoparticle therapy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 May;30(3):206-214.

[17] Shields CL, Dalvin LA, Ancona-Lezama D, et al. CHOROIDAL NEVUS IMAGING FEATURES IN 3,806 CASES AND RISK FACTORS FOR TRANSFORMATION INTO MELANOMA IN 2,355 CASES: The 2020 Taylor R. Smith and Victor T. Curtin Lecture. *Retina.* 2019;39(10):1840-1851

[18] Shields CL, Kaliki S, Hutchinson A, et al. Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide. *Ophthalmology.* 2013;120(4):766-772.

[19] Territo C, Shields CL, Shields JA, Augsburger JJ, Schroeder RP. Natural course of melanocytic tumors of the iris. *Ophthalmology* 1988; 95: 1251–1255.

[20] Singh, Manni; Durairaj, Priya; Yeung, Jensen. Uveal melanoma: A review of the literature. *Oncology and Therapy*, 2018, 6.1: 87-104.

[21] Basic and Clinical Science Course, Section 4. Ophthalmic Pathology and Intraocular Tumors. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2015-2016: 350-375.

[22] Siempis T, McTaggart Y, Sidiki SS. Ciliary body melanoma manifesting as unilateral ocular hypertension and early cataract. *Clin Exp Optom.* 2018 Mar;101(2):305-307.

[23] Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Feb;63(2):93-102.

[24] Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of smaller- by-Milimeter in 8033 consecutive Eyes. *Arch Ophthalmol* 2009;127:989-98.

[25] Kivelä T, Simpson RE, Grossniklaus HE, et al. Uveal melanoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York, NY: Springer; 2016:805-817.

[26] Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA. Choroidal melanoma:

clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(3):177-185

[27] Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Honavar SG. Diffuse iris melanoma: a report of 25 cases. *Ophthalmology*. 2002 Aug;109(8):1553-60.

[28] Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle Jr RC, Honavar S. Ring melanoma of the anterior chamber angle: a report of fourteen cases. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(3): 336–342.

[29] Bekerman VP, Di Nicola M, Shields JA, Shields CL. Updated classification for primary iris melanoma. *Retina Today*. 2017;12(5):40-43.

[30] Frizziero L, Midená E, Trainiti S, et al. Uveal Melanoma Biopsy: A Review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(8):1075.

[31] Fuller DG, Snyder WB, Hutton WL, Vaiser A. Ultrasonographic features of choroidal malignant melanomas. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 1465–1472.

[32] Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, et al. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1297-1302.

[33] Augsburger JJ, Golden MI, Shields JA. Fluorescein angiography of choroidal malignant melanomas with retinal invasion. *Retina* 1984; 4(4): 232–241.

[34] Shields CL, Shields JA, De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. *Br J Ophthalmol* 1995; 79(3): 237–245.

[35] Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol* 2012; 130(7): 850–856.

[36] Pellegrini M, Corvi F, Invernizzi A, Ravera V, Cereda MG, Staurenghi G. SWEPT-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY IN CHOROIDAL MELANOMA: An Analysis of 22 Consecutive Cases. *Retina*. 2019 Aug;39(8):1510-1519.

[37] Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 256 consecutive cases. Outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002; 109(2): 225–234.

[38] Mashayekhi A, Shields CL, Rishi P, Atalay HT, Pellegrini M, McLaughlin JP et al. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology* 2015; 122(3): 600–609.

[39] Cerman E, Çekiç O. Clinical use of photodynamic therapy in ocular tumors.

Surv Ophthalmol 2015; 60(6): 557–574.

[40] Rundle, Paul. Photodynamic therapy for eye cancer. *Biomedicines*, 2017, 5.4: 69.

[41] Blasi MA, Laguardia M, Tagliaferri L, et al. BRACHYTHERAPY ALONE OR WITH NEOADJUVANT PHOTODYNAMIC THERAPY FOR AMELANOTIC CHOROIDAL MELANOMA: Functional Outcomes and Local Tumor Control. *Retina*. 2016;36(11):2205-2212.

[42] Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(7):933-940.

[43] Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 2006; 124(12): 1684–1693.

[44] Hawkins BS, Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24.

[45] Shields CL, Cater J, Shields JA, Chao A, Krema H, Materin M et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 933–940.

[46] Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1979;87:741–60.

[47] Shields JA, Shields CL. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology*. 2015 Feb;122(2):414-28.

[48] The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*. 1998 Jun;125(6):779-96.

[49] Shields CL, Uysal Y, Marr BP, et al. Experience with the polymer-coated hydroxyapatite implant following enucleation in 126 patients. *Ophthalmology* 2007;114:367–73.

[50] Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Aug 1;62(5):1405-11.

[51] Munzenrider JE, Gragoudas ES, Seddon JM, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: Probability of eye retention after proton treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15: 553–558.

[52] Sarici AM, Pazarli H. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan;251(1):285-94.

[53] Simonová G, Novotný J Jr, Liscák R, Pilbauer J. Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg*. 2002;97(5 Suppl):635-639.

[54] Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, Horstmann G, Wowra B, Kampik A. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma-knife. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1381-1388.

[55] Modorati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):40-44.

[56] Fakiris AJ, Lo SS, Henderson MA, et al. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for uveal melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85(2-3):106-112.

[57] Zorlu F, Selek U, Kiratli H. Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol*. 2009 Aug;94(1):111-7.

[58] Konstantinidis L, Groenewald C, Coupland SE, Damato B. Long-term outcome of primary endoresection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jan;98(1):82-5.

[59] Gündüz K, Bechrakis NE. Exoresection and endoresection for uveal melanoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010;17(3):210-216.

[60] Caminal JM, Padrón-Pérez N, Arias L, et al. Transscleral resection without hypotensive anaesthesia vs iodine-125 plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma. *Eye (Lond)*. 2016;30(6):833-842.

[61] Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438-2444.

[62] Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol*. 2018 Feb 21;10:1758834018757175.

[63] Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum

and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012 Jul;32(7):1363-72.

[64] Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015 Nov;99(11):1550-3.

[65] Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 23;54(1):652-6.

[66] Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, Patel A, Abramson DH, Chapman PB. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2005;23:8076–8080.

[67] Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH. Uveal melanoma, hormonal and reproductive factors in women. *Cancer Res*. 1991;51:1370–1372.

[68] Makitie T, Tarkkanen A, Kivela T. Comparative immunohistochemical oestrogen receptor analysis in primary and metastatic uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998; 236:415–419.

[69] Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2001 Jun;11(3):255-63.

[70] Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999 Feb;117(2):170-7.

[71] Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, et al. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1894±1899.

[72] Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, Schachat AP. A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 1992;110:245-50.

[73] Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2066-71.

[74] Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanoma in eyes enucleated from the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 6. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 745±766.

[75] Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008

Oct;115(10):1778-85.

[76] Pach JM, Robertson DM, Taney BS, Martin JA, Campbell RJ, O'Brien PC. Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas with extrascleral extension. *Am J Ophthalmol* 1986;101:325-31.

[77] Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Brady L. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *Am J Ophthalmol*. 2000 Jul;130(1):97-102.

[78] Ophthalmic Oncology Task Force. Local Recurrence Significantly Increases the Risk of Metastatic Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2016 Jan;123(1):86-91.

[79] Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(12):1639-1643.

[80] Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Nov;44(11):4651-9.

[81] Shields CL, Sioufi K, Srinivasan A, et al. Visual Outcome and Millimeter Incremental Risk of Metastasis in 1780 Patients With Small Choroidal Melanoma Managed by Plaque Radiotherapy [published correction appears in *JAMA Ophthalmol*. 2019 Jan 17;:]. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(12):1325-1333.

[82] Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology*. 2002;5:2197.

[83] Vonk, David Thomas, et al. Prescribing to tumor apex in episcleral plaque iodine-125 brachytherapy for medium-sized choroidal melanoma: A single-institutional retrospective review. *Brachytherapy*, 2015, 14.5: 726-733.

[84] Correa, Raquel, et al. 125I episcleral plaque brachytherapy in the treatment of choroidal melanoma: A single-institution experience in Spain. *Brachytherapy*, 2009, 8.3: 290-296.

[85] Perez BA, Mettu P, Vajzovic L, et al. Uveal melanoma treated with iodine-125 episcleral plaque: an analysis of dose on disease control and visual outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(1):127-136.

[86] Papageorgiou KI, Cohen VM, Bunce C, Kinsella M, Hungerford JL. Predicting local control of choroidal melanomas following ¹⁰⁶Ru plaque brachytherapy. *Br J*

Ophthalmol. 2011;95(2):166-170.

[87] Finger PT, Berson A, Ng T, Szechter A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: an 11-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(5):1438-1445.

[88] Fili M, Trocme E, Bergman L, et al. Ruthenium-106 versus iodine-125 plaque brachytherapy of 571 choroidal melanomas with a thickness of ≥ 5.5 mm. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(1):26-32.

[89] Patel, Kirtesh R., et al. Visual acuity, oncologic, and toxicity outcomes with 103Pd vs. 125I plaque treatment for choroidal melanoma. *Brachytherapy*, 2017, 16.3: 646-653.

[90] Bergman, Louise, et al. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979–2003: survival and functional outcomes in the Swedish population. *Ophthalmology*, 2005, 112.5: 834-840.

[91] Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2003 Nov;110(11):2223-34.

[92] Kaiserman, Nadia, et al. Ruthenium-106 plaque brachytherapy for thick posterior uveal melanomas. *British journal of ophthalmology*, 2009, 93.9: 1167-1171.

[93] Kreusel, Klaus-Martin, et al. Combined brachytherapy and transpupillary thermotherapy for large choroidal melanoma: tumor regression and early complications. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2006, 244.12: 1575-1580.

[94] Shields, Carol L., et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 -mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*, 2002, 109.10: 1838-1849.

[95] Semenova E, Finger PT. Palladium-103 plaque radiation therapy for American Joint Committee on cancer T3- and T4-staged choroidal melanomas. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Feb;132(2):205-13.

[96] King BA, Awh C, Gao BT, Wang J, Kocak M, Morales-Tirado VM, Ballo MT, Wilson MW. Iodine-125 Episcleral Plaque Brachytherapy for AJCC T4 Posterior Uveal Melanoma: Clinical Outcomes in 158 Patients. *Ocul Oncol Pathol.* 2019 Aug;5(5):340-349.

[97] Badiyan SN, Rao RC, Apicelli AJ, et al. Outcomes of iodine-125 plaque

brachytherapy for uveal melanoma with intraoperative ultrasonography and supplemental transpupillary thermotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(4):801-805.

[98] Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire J, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy of posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117(5): 609–614.

[99] Finger PT, Chin KJ, Yu GP; Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol.* 2010 Apr;149(4):608-15.

[100] Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, et al. Vascular endothelial growth factor A in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1428–34.

[101] Finger PT. Radiation retinopathy is treatable with anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008 Mar 15;70(4):974-7.

[102] Mason JO 3rd, Albert MA Jr, Persaud TO, Vail RS. Intravitreal bevacizumab treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina* 2007; 27:903–907.

[103] Gupta A, Muecke JS. Treatment of radiation maculopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2008;28:964–8.

[104] Shah, Sanket U., et al. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology*, 2014, 121.1: 269-275.

[105] Horowitz SA, Damasceno NP, Damasceno EF. Treatment of Radiation Retinopathy with Intravitreal Injection of Ranibizumab (Lucentis®). *Int Med Case Rep J.* 2020 Feb 11;13:27-32.

[106] Fallico, Matteo, et al. Intravitreal aflibercept for the treatment of radiation-induced macular edema after ruthenium 106 plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 2019, 257.7: 1547-1554.

[107] Aaberg TM Jr, Bergstrom CS, Hickner ZJ, Lynn MJ. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol.* 2008 Jun;92(6):741-6.

[108] Harbour JW, Meredith TA, Thompson PA, et al. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology*

2003;110:2207–14; discussion 2215.

[109] Spire M, Devouassoux MS, Kodjikian L, et al. Primary transpupillary thermotherapy for 18 small posterior pole uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 2006;141:840–9.

[110] De Potter P, Jamart J. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2003;110:406–13; discussion 413–14.

[111] Pan Y, Diddie K, Lim JI. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol* 2008;92:747–50.

[112] Godfrey DG, Waldron RG, Capone A Jr. Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1999 Jul;128(1):88-93.

[113] Parrozzani R, Boccassini B, De Belvis V, Radin PP, Midea E. Long-term outcome of transpupillary thermotherapy as primary treatment of selected choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2009 Nov;87(7):789-92.

[114] Win PH, Robertson DM, Buettner H, et al. Extended follow-up of small melanocytic choroidal tumors treated with transpupillary thermotherapy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:503–6.

[115] Zambrano AD, Chinela AB, Bunge HJ (1989) Stereotactic radiosurgery for uveal melanomas. Protocol for treatment. *Archivos Ophthalmol Buenos Aires* 64:49–54.

[116] Dinca, Eduard B., et al. ‘Survival and complications following Gamma Knife radiosurgery or enucleation for ocular melanoma: a 20-year experience.’ *Acta neurochirurgica* 154.4 (2012): 605-610. APA.

[117] Haas, Anton, et al. Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single-fraction gamma knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Ophthalmology*, 2002, 109.5: 909-913.

[118] Modorati, Giulio Maria, et al. Gamma Knife Radiosurgery for Uveal Melanoma: A Retrospective Review of Clinical Complications in a Tertiary Referral Center. *Ocular Oncology and Pathology*, 2020, 6.2: 115-122.

[119] Arnett, Andrea LH, et al. Gamma Knife Stereotactic Radiosurgery for the Treatment of Primary and Metastatic Ocular Malignancies. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 2017, 95.6: 363-368.

[120] Emara K, Weisbrod DJ, Sahgal A, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: preliminary results. *Int J Radiat*

Oncol Biol Phys. 2004;59(1):94-100.

[121] Joye, Russell P., et al. Local control and results of Leksell gamma knife therapy for the treatment of uveal melanoma. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 2014, 45.2: 125-131.

[122] Shields CL, Shields JA, Materin M, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A. Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2001 Jan;108(1):172-8.

[123] Conway, R. M., et al. Primary iris melanoma: diagnostic features and outcome of conservative surgical treatment. *British Journal of Ophthalmology*, 2001, 85.7: 848-854.

[124] Klauber, Stefan, et al. Surgical treatment of iris and ciliary body melanoma: follow-up of a 25-year series of patients. *Acta ophthalmologica*, 2012, 90.2: 122-126.

[125] Karkhaneh, Reza, et al. Long-term surgical outcome of posterior choroidal melanoma treated by endoresection. *Retina*, 2007, 27.7: 908-914.

[126] Vidoris, Andre AC, et al. Outcomes of primary endoresection for choroidal melanoma. *International journal of retina and vitreous*, 2017, 3.1: 42.

[127] Caminal JM, Mejia K, Masuet-Aumatell C, Arias L, Piulats JM, Gutierrez C, Pera J, Catala J, Rubio M, Arruga J. Endoresection versus iodine-125 plaque brachytherapy for the treatment of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2013 Aug;156(2):334-342.e1.

[128] Robertson DM. Melanoma endoresection: a perspective. *Retina* 2001;21:403–7.

[129] Damato B: Choroidal melanoma endoresection, dandelions and allegory- based medicine. *Br J Ophthalmol* 2008;92:1013– 1014.

[130] Damato BE, Dopierala JA, Coupland SE: Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation- dependent probe amplification. *Clin Cancer Res* 2010;16:6083– 6092.

[131] Biewald, Eva, et al. Endoresection of large uveal melanomas: clinical results in a consecutive series of 200 cases. *British Journal of Ophthalmology*, 2017, 101.2: 204-208.

[132] Garcia-Arumi, Jose, et al. Endoresection technique with/without brachytherapy for management of high posterior choroidal melanoma: extended follow-up results. *Retina*, 2015, 35.4: 628-637.

[133] Bechrakis NE, Bornfeld N, Zöllner I, Foerster MH. Iodine 125 plaque

brachytherapy versus transscleral tumor resection in the treatment of large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1855-1861.

[134] Kivelä T, Puusaari I, Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: a matched case-control study. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2235-2244.

[135] Puusaari I, Damato B, Kivelä T. Transscleral local resection versus iodine brachytherapy for uveal melanomas that are large because of tumour height. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(4):522-533.

[136] Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, et al. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(4):460-466.



ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ümit Yaşar GÜLESER

Doğum yeri ve tarihi: Kayseri 24.08.1991

Uyruğu: T.C.

İletişim adresi ve telefonu: İ.Ü.C Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Fatih/İSTANBUL 0212 414 30 00

E-posta: umityasarguleser@gmail.com

Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden-eskiye doğru)

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 2009-2015

Nevşehir H. Avni İncekara Fen Lisesi 2005-2009

Mesleki Deneyimi

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı 2016-2020

Sivas Gemerek Toplum Sağlığı Merkezi 2015-2016

Bilimsel Faaliyetleri

- Yayınlar:

1. Dogan C, Mergen B, Sert S, Tezcan G, Gonen B, **Guleser UY**, Arslan OS. The effect of injury type and location on the prognosis of the patients with open globe injuries. *Medical Science and Discovery* 2019;6(8),145-149.

- Bildiriler:

1. Seçkin, I., Arslan, O. Ş., İşildar, B., Doğan, C., Tezcan, G., & **Güleser, Ü. Y.** Histological evaluation of granular dystrophy. In *BOOK OF ABSTRACTS* (p. 345).
2. Oğuzhan Kılıçarslan, Cezmi Doğan, **Ümit Yaşar Güleser**, Burak Mergen, Özer Açbay, Güzin İskeleli. Prolaktinoma Hastalarında Kuru Göz Varlığı. *TOD* 53. Ulusal Kongre, 2019, Antalya, Türkiye.

3. **Ümit Yaşar Güleser**, Ahmet Murat Sarıcı, Burak Mergen. Üveal Melanom Hastalarında I-125 Brakiterapi Sonuçlarımız. TOD 52. Ulusal Kongre, 2018 Antalya, Türkiye.
 4. **Ümit Yaşar Güleser**, Osman Şevki Arslan, Cezmi Doğan, Mustafa Ünal, Ozan Burgazdere, Faiq Jebrayilov, Atilla Şahin. Toksik Anterior Segment Sendromlu (TASS) olgularda DMEK sonuçlarımız. TOD 51. Ulusal Kongre 2017, Antalya, Türkiye.
- Kongreler:
 1. Gözde Pratik Yaklaşımlar, 2016, Ankara, Türkiye.
 2. TOD 51. Ulusal Kongresi, 2017, Antalya, Türkiye.
 3. Gözde Pratik Yaklaşımlar, 2017, Antalya, Türkiye.
 4. TOD 41. Bahar Sempozyumu, 2018, İstanbul, Türkiye.
 5. Acuvue Eye Health Advisor 4. Uluslararası Bilimsel Sempozyumu, 2018, İstanbul, Türkiye.
 6. TOD 52. Ulusal Kongresi, 2018, Antalya, Türkiye.
 7. TOD 42. Bahar Sempozyumu, 2019, İstanbul, Türkiye.
 8. Alcon Experience Academy, 2019, İzmir, Türkiye.
 9. TOD 4. Tıbbi Retina Günleri, 2019, İstanbul, Türkiye.

İNTİHAL TARAMA RAPORU



İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TEZ BENZERLİK RAPORU BAŞVURU VE UYGUNLUK FORMU



ÖĞRENCİNİN

Numarası : 4108-5526
Adı Soyadı : Ümit Yaşar GÜLESER
Anabilim Dalı : Göz Hastalıkları
Bilim Dalı/Programı :
Öğretim Yılı/Dönemi : 2020

Tez Adı	:	Üveal Malign Melanom Tanısı Olan Hastaların Uzun Dönem Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi
Programda Taranan Sayfa Sayısı	:	86
Tezin İntihal Yönünden Taranma Tarihi	:	20.05.2020
Taranan Tezin Benzerlik Yüzdesi (%)	:	4
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Benzerlik Ölçütü (%)	:	20
Uygunluk	:	Uygundur
Tezin Taratılma Gerekçesi	:	Tez çalışmasının benzerlik açısından değerlendirilmesi

Danışmanımın gözetiminde tamamladığım Uzmanlık/Doktora tezimin benzerlik ön değerlendirmesi ile ilgili yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu ve tezimle ilgili her türlü oluşabilecek hukuki sonuca razı olduğumu bilgilerinize arz ederim.

Tarih : 20.05.2020

Öğrenci İmzası

Danışmanı olduğum yukarıda bilgileri bulunan Uzmanlık/Doktora öğrencisine ait tezin benzerlik ön değerlendirme talebinin ve elde edilen TURNITIN intihal tarama sonucunun bilgim dahilinde alındığını bilgilerinize arz ederim.

Tarih : 20.05.2020

Danışman İmza

Taramayı Yapan İmza