

SORU-CEVAP / QUESTION-ANSWER

**Koroid Malign Melanom tanısında hastaya yaklaşım;
Prof. Dr. Kaan GÜNDÜZ'ün Uzman Görüşü**

Kaan GÜNDÜZ*/ ORCID No: 0000-0002-0464-1978

*Prof. Dr.

Geliş Tarihi/Received: 01.01.2018 Kabul Tarihi/Accepted: 01.03.2018

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kaan GÜNDÜZ, Farilya İş Merkezi 8/50, Ufuk Üniversitesi Caddesi - Çukurambar 06510 - Ankara / Türkiye Tel./Phone: +90 312 427 27 72 E-posta/E-mail: drkaangunduz@gmail.com

RC: Değerli Hocam, bu önerimizi kabul ettiğiniz için öncelikle teşekkür ediyoruz. Kısaca kendinizden ve kliniğinizden bahsedermisiniz?

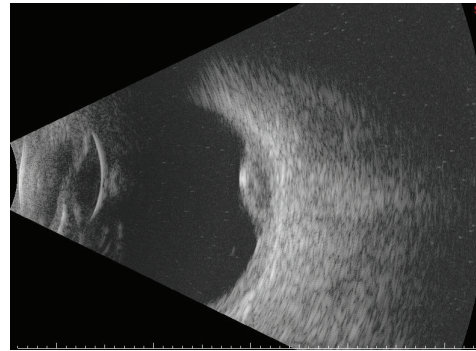
KG: 1993 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında göz ihtisasımı tamamladım. 1996 yılına Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında Uzman Doktor olarak akademik hayatıma başladım. 1996-1998 yılları arasında Wills Eye Hospital'de oküler onkoloji fellow'u olarak çalıştım. 2000 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında Doçent ve 2006 yılında Profesör olarak atandım. 2006-2007 yılları arasında Mayo Clinic Rochester'de retina ve vitreus cerrahi fellow'luğu yaptım. Halen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD Öğretim üyesi olarak part time statüde çalışıyorum. Ayrıca muayenehanemde hasta tanı ve tedavi hizmetlerime devam ediyorum.

RC: Hocam izninizle olgulara geçelim.

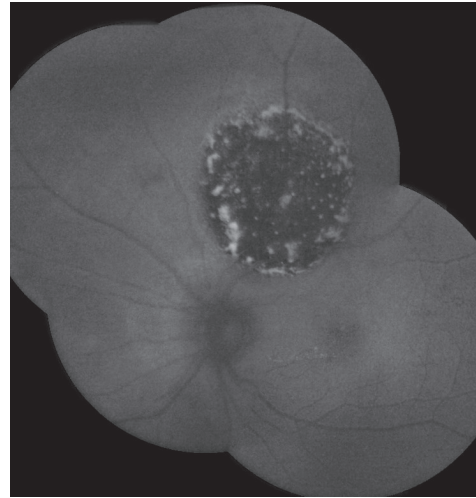
KG: Memnuniyetle, ilk sunmak istediğim 55 yaşındaki kadın hastanın sol gözünde 1 aydır görme azlığı şikâyeti olup görme keskinliği 0,2 seviyesindedir. Sağ göz görme keskinliği TAM düzeyindedir. Sistemik sorguda özellik bulunmamaktadır. Özgeçmiş ve Soy geçmiş sorgulamada oküler hastalık öyküsü ve daha önceden geçirilmiş görme azlığı öyküsü yoktur. Göz içi basınçları normal sınırlardadır. Biyomikroskopik muayene bulguları doğaldır. Hastanın renkli fundus, fundus otoflöresans (FAF), optik koherens tomografi (OCT) ve ultrasonografi (USG) görüntülerini görmektesiniz.



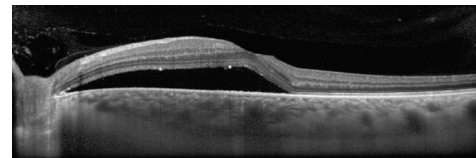
Resim 1. Sol gözde papilla üst temporalinde yerleşmiş üzerinde turuncu pigment bulunduran Koroid melanomu.



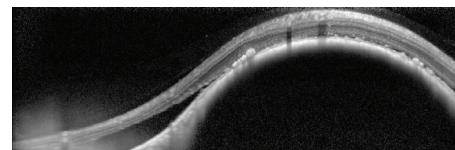
Resim 2. B mod ultrasonografide lezyonun 3,1 mm kalınlıkta olduğu, içinin akustik olarak orta dolu olduğu görülmüyor.



Resim 3. Fundus otoflöresans incelemesinde lezyon içinde odaksal hiperotoflöresans görülmüyor.



Resim 4. Foveadan geçen kesitte Koroid melanomuna eşlik eden retina altı sıvısı izleniyor.



Resim 5. Tümör üzerinden geçen kesitte ise kubbe şekilli bir kitle, koryoepitelial kompresyonu, koroid gölgelenme, retina altı sıvısı varlığı ve fotoreseptör kümeleri (lipofusin içeren) görülmektedir.

RC: Bu görüntüleri yorumlar mısınız ve görüntüler eşliğinde tanı için neler söylersiniz?

KG: Renkli fundus fotoğrafında yaklaşık 6x6 mm taban boyutlarındaki koroid lezyonu üzerinde turuncu pigment (lipofusin) odakları dikkati çekmektedir (Resim 1). B mod ultrasonografide (USG) içi akustik olarak boş dolu bir lezyon görülmektedir. Lezyon kalınlığı 3,1 mm dir (Resim 2). FAF koroid melanomlarının lipofusin (lezyon üzerinde oftalmoskopide görülen turuncu pigment) içeriğini yansıttığı için lezyonun aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. Koroid melanomlarında odaksal ve yama tarzında hiperotoflörörens görülmektedir. Bu lezyonda odaksal hiperotoflörörens gözlenmektedir (Resim 3). Koroid nevüslerinde melanomların aksine hipootoflörörens veya izootoflörörens izlenir. OCT de maküladan geçen kesitte retina altı sıvısı varlığı görülmektedir. Bu subfoveal sıvı, hastanın görme düzeyinin düşük olmasını açıklamaktadır (Resim 4). Tümör üzerinden geçen kesitte ise kubbe şekilli bir kitle, koriyokapillaris kompresyonu, koroid gölgelenme, retina altı sıvısı varlığı ve fotoreseptör kümeleri (lipofusin içeren) görülmektedir (Resim 5). Oftalmoskopi, FAF, USG ve OCT bulguları ile hastaya koroid melanomu tanısı konmuştur.

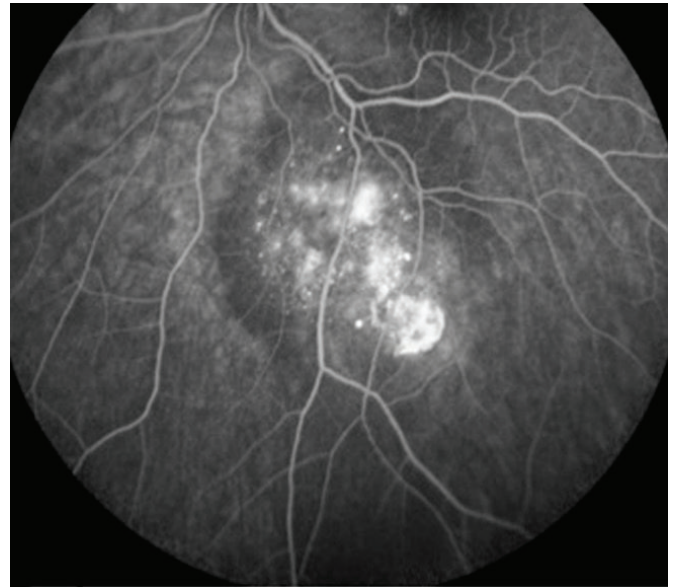
RC: Böyle bir hasta size başvurunca ilk muayenede hangi tetkikleri yaptırırınız? Sistemik değerlendirme rutinde uygular mısınız?

KG: Aslında göz içi tümörlerinde en değerli tanı yöntemi indirekt oftalmoskopidir. USG, lezyonun kalınlığının tespit edilmesi ve tedavi sonrası değişimlerin belgelenmesi noktasında çok önemlidir. Ancak günümüz şartlarında elimizde önemli yardımcı tetkik imkânlarımız bulunuyor. Özellikle OCT, maküladan ödem ve sıvının tespit edilmesi bakımından önemlidir. Koroid melanomlarında göz içinde artmış VEGF düzeylerine bağlı olarak tedavi öncesi maküladan kalınlaşma ve ödem görülebilmektedir. OCT bu tip değişikliklerin tespitinde önemlidir. FAF lezyon içindeki lipofusin miktarını gösterdiği için lezyonun aktivitesini ortaya koymaktadır. Lezyon yüzeyinin >% 50 hiperotoflörörens görülmesi yani difüz patern büyüme ve metastaz için bir risk faktörüdür. Flörösein anjiyografide koroid melanomu geç venöz fazdan başlayan ve giderek artan şekilde odaksal hiperflörörens gösterir (Resim 6,7). Geç fazda tümör üzerinde göllenme ve sızıntı görülebilir (Resim 7). Hiperflörörens retina pigment epitel atrofisi bulunan tümör bölgelerinde, hipoflörörens ise pigment ve turuncu pigment birikimi olan bölgelerde görülmektedir. İndosiyanin yeşili anjiyografisinde koroid melanomu hipo-izoflörörens görünüm verir (Resim 8). Bazı olgularda indosiyanin yeşili anjiyografisinde ve hatta flörösein anjiyografide tümör içi damarlar gözlenebilir. Melanomlarda kompleks mikrosirkülasyon paterni denilen birbiriyle çapraz bağlantı ve anastomoz yapan damarlar, ağ yapısında ve ark şeklinde damarlar görülürken, Koroid nevüslerinde çoğunlukla düz birbiriyle paralel seyreden tümör içi damar yapıları görülebilir. Bundan 20 yıl önce elimizde yalnızca boyalı anjiyografi ve USG mevcutken, günümüzde OCT, FAF, OCT anjiyografi gibi çeşitli yöntemlerden de faydalanabiliyoruz.

Sistemik olarak ise Koroid melanomu olgularında karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT, LDH, AP, bilirubin), batın



Resim 6. Sol gözde optik disk altında yerleşimli Koroid malign melanomu izleniyor



Resim 7. Flörösein anjiyografi geç fazda tümörde yama tarzında hiperflörörens izleniyor

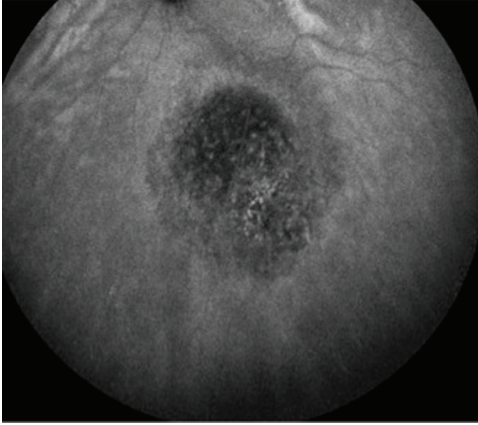
ultrasonografisi ve akciğer grafisi rutin olarak istememiz gerekiyor.

RC: Böyle bir hasta size başvurunca hasta ve yakınlarına neler söylersiniz?

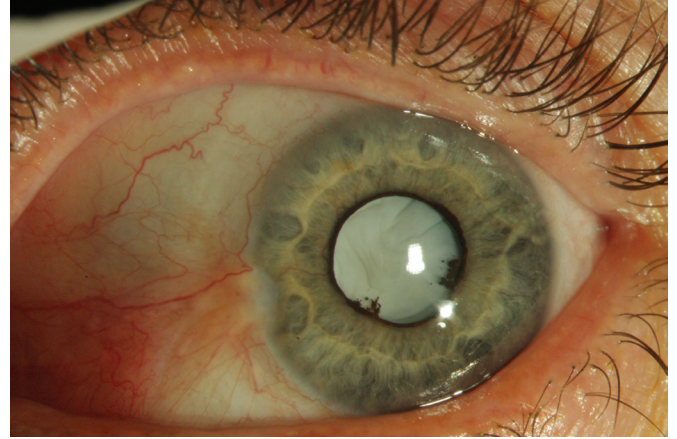
KG: Koroid melanomlarında tedaviye rağmen genel olarak 5 yılda ortalama % 10-15 metastaz ve ölüm riski bulunmaktadır. Büyük boy tümörlerde bu risk % 40 a çıkmaktadır. Küçük tümörlerde ise < % 5 düzeyine inmektedir. Hasta ve yakınlarının uygun tedavi yapılmasına rağmen metastaz gelişebileceğini anlamaları çok önemlidir.

RC: Tedavide ilk seçenek olarak ne düşünürsünüz?

KG: Koroid melanomlarında enükleasyon ve plak radyoterapi arasında metastaz riski yönünden bir fark bulunmadığı COMS



Resim 8. İndosiyanin yeşili anjiyografi geç fazda tümörün hipo-izotoflüoresans gösterdiği izleniyor



Resim 9. Sol gözde posterior sınırı makülaya uzanan 20x15x12 mm boyutlarında Koroid malign melanomu izleniyor

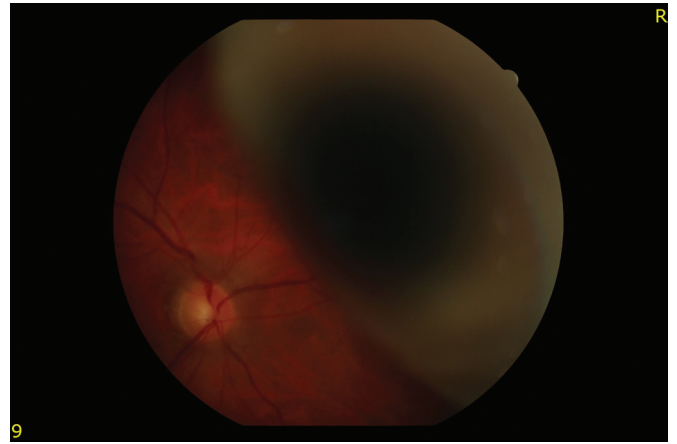
(Collaborative Ocular Melanoma Study) çalışmalarında ortaya konmuştur. Bu sonucu diğer tedaviler için de genişletmek mümkündür. Transpupiller termoterapi, cerrahi eksizyon, proton beam radyoterapisi gibi çeşitli tedavilerin prognoz açısından birbirlerine ve enükleasyona göre farkının olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Tabi bu çalışmalar plak radyoterapi ile enükleasyon arasındaki farkı araştıran COMS çalışması gibi randomize kontrollü çalışmalar değildir. Ancak gene de konuyu anlamamıza katkıda bulunmaktadır. Bu verilerin ışığında tümörün büyüklüğüne göre hareket etmek gerekir. Taban çapı 10 mm ve kalınlığı 3 mm den daha küçük tümörlerde transpupiller termoterapi (TTT) veya plak radyoterapi uygulanabilir. Özellikle arka kutuptaki küçük melanomlarda TTT iyi bir tedavi seçeneğidir. Taban çapı 10-20 mm arasında ve kalınlığı 7-8 mm ye kadar olan tümörlerde plak radyoterapi ve cyberknife radyocerrahi yöntemleri kullanılabilir. Ülkemizde plak radyoterapi SGK ödemesi kapsamında değildir. Ayrıca proton beam radyoterapi olanağı bulunmamaktadır. Bu bakımdan cyberknife radyoterapi tercih edilen bir yöntem olmuştur. Taban çapı 20 mm ve kalınlığı 10 mm den büyük tümörlerde ise enükleasyon uygulanmalıdır (Şekil 9). Benzer şekilde neovasküler glokom, katarakt mevcudiyetinde göz içinde kitle tespit edilmesi durumunda da enükleasyon ilk tercih olarak uygulanmalıdır (Şekil 10).

RC: Hastayı ne zaman kontrole çağırırsınız ve kontrolde hangi tetkikleri yaparsınız?

KG: Yapılan tedavinin tipine göre hasta 1-3 ay arasında kontrole çağırılabilir. Kontrolde meydana gelen değişikliklere göre yapılacak tetkikler değişebilir. Ancak rutin olarak oftalmoskopi, OCT, FAF ve USG uygulanması uygun olabilir.

RC: Kontrolde gördüğünüz hangi bulgular size tedavi etmeyi düşündürür? Tedavi etmeyi düşünürseniz ilk tercihiniz ne olur? Nasıl bir tedavi uygularsınız?

KG: Bu sorunuzun cevabı iki bölümde incelenebilir. Birincisi tümör nüksü, ikincisi tedavi komplikasyonları. İlk uygulanan tedavi sonrasında tümör nüksederse örneğin radyoterapi sonrası tümör büyümesinin gözlenmesi gibi, enükleasyon uygulaması gerekebilir. Tedavi komplikasyonları noktasını da bir örnekle açıklayalım. Sol gözünde Koroid melanomu nedeniyle Cyberknife radyocerrahi uygulanan hastada 1. Yıllık izlemde

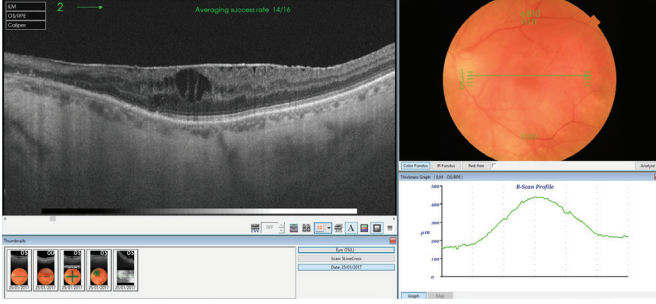


Resim 10. Sol gözde büyük siliyokoroid melanomuna sekonder gelişmiş matür katarakt görülüyor.



Resim 11. Sol gözde optik disk alt nazalinde Koroid melanomu. Cyberknife radyocerrahiden sonraki 1. Yıl kontrolde tümörün regresyonda olduğu izleniyor.

OCT de önceden mevcut olmayan maküla ödemi radyasyon ve hafif epiretinal membran tespit edilmiştir (Resim 11, 12). Bu bulgular radyasyon makülopatisi geliştiğini göstermektedir ve tedavisinde intravitreal anti-VEGF veya steroid implant



Resim 12. Resim 11'deki hastada çekilen OCT de maküla kistoid ödem ve hafif epiretinal membran izleniyor. Bu hastada intravitreal anti-VEGF tedavisine başlanmıştır.

uygulaması gereklidir. Glokom ve katarakt riskleri göz önüne alındığında tedavide ilk tercihimiz anti-VEGF olmaktadır. Gene böyle bir hastada flöresein anjiyografi çekilerek retinada nonperfüzyon olup olmadığına bakılır ve duruma göre sektör panretinal fotokoagülasyon tedaviye eklenebilir.

RC: Koroid Malign Melanom tedavisinde cerrahi tedavi ve uygulamadan bahseder misiniz?

KG: İris, siliyer cisim ve periferik koroidi tutan melanomlarda parsiyel lameller sklerouvektomi ile tümör eksizyonu yapılmaktadır (Resim 13). Ekvator ve daha posteriorunda yerleşimli seçilmiş koroid melanomlarında ise endorezeksiyon uygulanabilir. Endorezeksiyon pars plana vitrektomi yoluyla yapılan bir cerrahi tedavidir ve endorezeksiyon önce stereotaktik radyoterapi uygulanmış olması tercih edilir (Resim 14, 15).

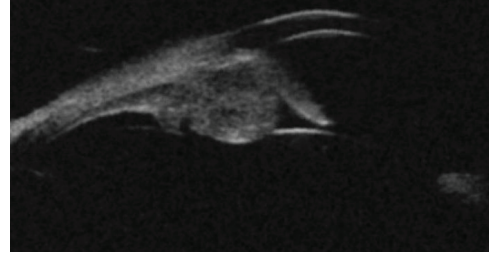
RC: Koroid Malign Melanom tedavisinde İntravitreal enjeksiyon ne zaman düşünürsünüz ve ilk tercihiniz hangi ilaç olur? Nasıl bir tedavi uygularsınız?

KG: İntravitreal olarak göze enjekte edilen anti-vegf ve steroid ilaçların tümör üzerinde direkt bir etkileri bulunmamaktadır. İntravitreal enjeksiyon radyasyon makülopatisi ve retinopatisinin kontrol edilmesi için uygulanan bir tedavi şeklidir (Resim 16). Profilaktik olarak yapılabilir veya kontrollerde radyasyon makülopatisi tespit edilince uygulamaya geçilebilir. Ülkemizde profilaktik uygulama sigorta kapsamı dışında olduğu ve maddi olarak hastaya külfet getirdiği için radyasyon makülopatisi tespit edildiğinde tedaviye başlanması makul bir alternatif olabilir.

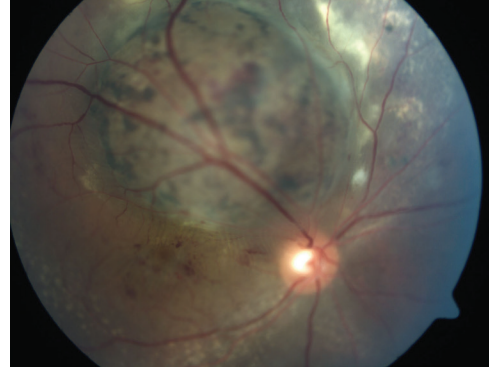
RC: Koroid Malign Melanom tedavisinde fotodinamik tedavinin tedavi edici etkisi ve uygulaması için ne söylersiniz?

KG: Fotodinamik tedavi (PDT) daha çok retina altı sıvısı üreten koroid nevüsleri ve melanoma dönmesi muhtemel şüpheli lezyonların tedavisinde uygulanmaktadır (Şekil 17, 18). Bu bakımdan koroid hemanjiomundaki uygulama prensiplerine benzemektedir. Özellikle subfoveal yerleşimli koroid melanositik lezyonlarında TTT sonrası görme kaybı riski daha yüksek olduğu için PDT tercih edilebilir.

RC: Koroid Malign Melanom tedavisinde lazerin tedavi edici etkisi ve uygulaması için ne düşünüyorsunuz?



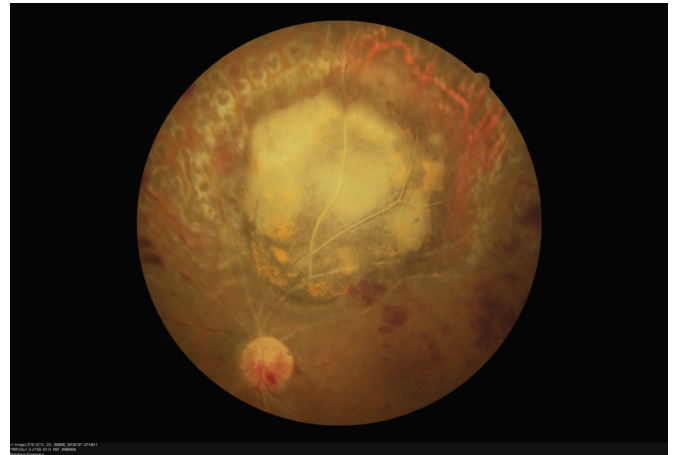
Resim 13. Siliyer cisim melanomunun preoperatif ultrason biyomikroskopisi görüntüsü.



Resim 14. Juxtapapiller Koroid melanomu. Lezyon üst nazal kenarında sert eksudalar izleniyor



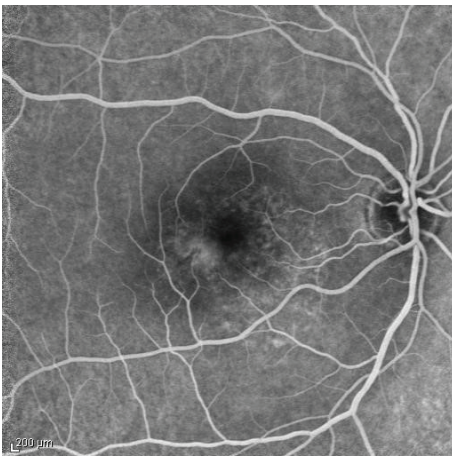
Resim 15. Resim 14'deki tümöre cyberknife radyocerrahi sonrası endorezeksiyon uygulanmıştır. Postop 9. aydaki göz içinde silikon mevcudiyetinde renkli arka kupta tümörün olduğu bölge ve çevresinde sklera izlenmektedir.



Resim 16. Resim 1 deki gözde Iyod 125 plak radyoterapisinden 1 yıl gelişen radyasyon retinopatisi ve makülopatisi izlenmektedir. Görme el hareketleri düzeyindedir



Resim 17. Subfoveal Koroid melanositik lezyonu. Lezyon yüzeyinde turuncu pigment izlenmektedir. Koroid melanositik lezyonlarında büyüme ve metastaz için risk faktörleri semptomların varlığı, retina altı sıvısı varlığı, lezyon yüzeyinde turuncu pigment bulunması, >2 mm kalınlık, optik diske <2 mm yakınlık olarak sayılabilir. Bu faktörlerden 3/5 inin varlığında tedavi yapılmalıdır. Resimdeki lezyon, görme kaybı yapması, turuncu pigment içermesi, optik diske yakınlık ve retina altı sıvısı üretmesi nedeniyle erken bir melanom kabul edilmeli ve tedavi uygulanmalıdır.



Resim 18. Flöresean anjiyografide lezyon içinde odaksal hiperflöresans alanları ve altta retina altı sıvısına bağlı hiperflöresans izlenmektedir. Bu tip subfoveal yerleşimli Koroid melanositik lezyonlarının Tedavisinde PDT uygulanması düşünülebilir.

KG: Eski yıllarda koroid melanomlarında lazer fotokoagülasyon ve kriyoterapi gibi tedaviler denenmiştir. Bunlarla rastlantısal başarılı sonuçlar alınmış olsa da koroid melanomunda tedavi amaçlı kullanılmaları tavsiye edilmemektedir.

RC: Koroid Malign Melanom tedavisinde radyoterapi endikasyon ve uygulamasından bahseder misiniz?

KG: Taban çapı 10-20 mm arasında ve kalınlığı 7-8 mm ye kadar olan tümörlerde plak radyoterapi ve cyberknife radyocerrahi yöntemleri kullanılabilir. Ülkemizde plak radyoterapi SGK ödemesi kapsamında değildir. Ayrıca proton beam radyoterapi olanağı bulunmamaktadır. Bu bakımdan cyberknife radyoterapi tercih edilen bir yöntem olmuştur.

RC: Koroid Malign Melanom tedavisinde kemoterapi endikasyon ve uygulamasından bahseder misiniz?

KG: Koroid melanomunda kemoterapinin yeri yoktur. Ancak Karaciğer ve akciğer metastazı yapmış melanomlarda sistemik kemoterapi ve bazı biyolojik ilaçların kullanımı söz konusudur. Dacarbazin, temozolomid, cisplatin, treosulfan, fotemustin gibi çeşitli ilaçlar denenmiştir ancak metastatik hastalık tedavisinde başarı oranı çok düşük olarak devam etmektedir.

RC: Takip aralıklarınız ve tedaviyi sonlandırma kriterleriniz nedir?

KG: Koroid melanomu yaşam boyu süren bir hastalıktır. Göz tedavisi sonlandırılıp hasta stabilize olduktan sonra bile 6 aylık aralarla hastanın göz muayenesinin yapılması ve karaciğer fonksiyon testleri, akciğer grafisi ve batin ultrasonografisi/manyetik rezonans görüntüleme incelemesi ile izlenmesi gerekir. Uvea melanomları mikrometastaz yapabilen bir hastalık grubudur. Yani tümör tedavi edilse bile başlangıçta tümör hücreleri kana karışmakta ve zaman içinde metastaz oluşturabilmektedir. İlk 5 yılı metastaz gelişmeden atlatan hastalarda metastaz riski sonraki yıllarda azalmaktadır ancak yine de en azından yılda bir kez bu sistemik tetkiklerin yapılması gereklidir. 5 yıldan sonra akciğer grafisi radyasyon riski nedeniyle rutin yapılmayabilir veya en azından 2 yılda bir uygulanabilir.

RC: Başka eklemek istediğiniz mesajınız var mıdır?

KG: Hastaların doğru tedavilere yönlendirilmesi kritik öneme sahiptir. Örneğin gözün >% 50 sini doldurmuş koroid melanomunda, neovasküler glokom oluşmuş ve görmesi persepsiyon negatif düzeyine düşmüş bir gözde radyoterapi endikasyonu bulunmamaktadır. Bir tedavi şeklinin önerilebilmesi için en azından % 70-80 başarı beklentisi olması gereklidir. Yukarıda örneklenen ümitsiz olgularda endikasyon yokken yapılacak radyoterapi başarısızlıkla sonuçlandığında enükleasyona kadar geçen süre en azından 6-12 ay uzamakta ve sonuçta metastaz riski de artmaktadır.

RC: Değerli cevaplarınız için teşekkür ederiz.

KG: Katkıda bulunma fırsatı verdiğiniz için ben teşekkür ederim.

Prof. Dr. Kağan GÜNDÜZ

Prof. Dr. A. Kaan Gündüz, 18 Ağustos 1963 tarihinde Ankara'da doğmuştur. İlkokulu Maltepe İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimini ise TED Özel Ankara Lisesi'nde tamamlamıştır. 1988 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. Uzmanlık eğitimini 1988-1993 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmıştır. Mecburi hizmet ve askerlik sonrası 1996 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalına Uzman Doktor olarak atanmıştır. 2000 yılında Doçent, 2006 yılında Profesör olmuştur. Halen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak çalışmaktadır. Evli ve 1 çocuk sahibidir.

