

DERLEME

REVIEW

İntraoküler Lenfoma ve Retinanın Metastatik Tümörleri**Intraocular Lymphoma and Metastatic Tumors of the Retina**¹ Nurettin BAYRAM / ORCID No: 0000-0003-3244-7328² Cemal ÖZSAYGILI / ORCID No: 0000-0002-8236-1728³ Mehmet ÇITIRIK / ORCID No: 0000-0002-0558-5576¹ Doçent Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.² Doçent Doktor, FEBO, FICO Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Kayseri, Türkiye.³ Profesör Doktor, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye.**Geliş Tarihi/Received:** 01/06/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10. 37783/CRJ-0387**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, 06170, Ankara, Türkiye.**Tel. /Phone:** +90 (545) 680 0571 **E-posta/E-mail:** drnbayram@gmail.com**ÖZ**

İntraoküler lenfomalar (İOL'ler), genellikle yanlış teşhis edilen ve yeterince tanınmayan, nadir görülen, heterojen bir malignite grubudur. Bu tümörler ortaya çıktıklarında sıklıkla Hodgkin dışıdır ve B hücre tipindedir. Primer İOL'ler, primer uveal lenfomalar (PUL'lar) ve primer vitreoretinal lenfomalar (PVRL'ler) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır. PUL'lar küçük hücreli, düşük-orta dereceli agresif, nispeten iyi huylu ve nadiren merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ile ilişkilidirler. PVRL'ler sıklıkla diffüz büyük B hücreli olup yüksek dereceli agresif olma eğilimindedir ve malign primer MSS lenfoması ile ilişkilidir. İOL'lerin son grubunu MSS dışında intraoküler yapılara metastaz yapan sekonder İOL'ler oluşturmaktadır. Sekonder İOL'ler tipik olarak koroide metastaz yapar ve ilişkili sistemik hastalık nedeniyle kötü bir prognoza sahiptir. Tüm İOL'lerin tanısında zorluklar yaşanır ve bu durum tedavide gecikmelere yol açar. Metastatik tümörler en yaygın görülen göz içi maligniteleridir. Bununla beraber metastazlar çoğunlukla koroide olmaktadır. Retina metastazları çok daha nadirdir. Primer tümör bölgeleri en sık cilt, gastrointestinal sistem, akciğer ve göğüs kanserleridir. Biyopsi tanıyı doğrulamak için faydalıdır ve primer tümörün yerini belirlemede yardımcı olabilir. Radyoterapi en yaygın uygulanan tedavi yöntemidir. Tedavi yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım esastır. Retina metastazlarının başarılı tedavilerine rağmen, primer tümörlerin kötü prognozu nedeniyle hastaların sağkalım süreleri kısadır.

Bu derleme, güncel literatür ışığında bu önemli, önemli olduğu kadar da sinsi malignitelerde farkındalığı artırmak, teşhis ipuçlarını ve tedavi stratejilerini paylaşmak amaçlamıştır. İOL'ler ve retinanın metastatik tümörleri ayrı ayrı konu başlıkları altında değerlendirilecektir.

Anahtar Kelimeler: İntraoküler lenfoma, metastatik tümörler, retina

Abstract

Intraocular lymphomas (IOLs) are a rare, heterogeneous group of malignancies often misdiagnosed and underrecognized. These tumors are often non-Hodgkin's and B-cell type when they occur. Primary IOLs are classified into two groups: primary uveal lymphomas (PULs) and primary vitreoretinal lymphomas (PVRLs). PULs are small cells, low-to-moderately aggressive, relatively benign, and rarely associated with central nervous system (CNS) involvement. PVRLs often diffuse large B-cells, are highly aggressive, and are related to malignant primary CNS lymphoma. Secondary IOLs that metastasize to intraocular structures other than the CNS constitute the last group of IOLs. Secondary IOLs typically metastasize to the choroid and have a poor prognosis due to associated systemic disease. All IOLs are challenging to diagnose, leading to treatment delays.

Metastatic tumors are the most common intraocular malignancies. However, metastases mainly occur in the choroid. Retinal metastases are much rarer. Primary tumor sites are the most common skin, gastrointestinal tract, lung, and breast cancers. A biopsy is helpful to confirm the diagnosis and may help locate the primary tumor. Radiotherapy is the most common treatment modality. A multidisciplinary approach is essential in treatment management. Despite successful treatment of retinal metastases, patients have a short survival time due to the poor prognosis of primary tumors.

This review aims to increase awareness and share diagnostic clues and treatment strategies in these critical and insidious malignancies in light of current literature. IOLs and metastatic tumors of the retina will be evaluated separately under the headings.

Keywords: Intraocular lymphoma, metastatic tumors, retina

1. İntraoküler Lenfomalar

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılında hematopoetik ve lenfoid tümörleri 5 kategoride sınıflandırmıştır. Buna göre lenfoid neoplaziler: 1) Prekürsör lenfoid tümörler, 2) matür B hücreli tümörler; 3) matür T- ve NK-hücreli tümörler; 4) Hodgkin lenfomalar; 5) immün yetmezlik ile ilişkili lenfoproliferatif bozukluklardır.¹ İntraoküler lenfomalar (İOL'ler), genellikle yanlış teşhis edilen ve yeterince tanınmayan, nadir görülen, heterojen bir malignite grubudur. Bu tümörler ortaya çıktıklarında neredeyse her zaman Hodgkin dışıdır ve B hücre tipindedir. Hastalık merkezi sinir sistemi (MSS) ile sınırlı ise primer İOL, sistemik lenfomalardan metastaz sonucu gelişmiş ise sekonder İOL olarak kategorize edilir. Göz içi yerleşimine göre sınıflandırıldığında, primer vitreoretinal lenfoma (PVRL) ve primer uveal lenfoma (PUL) olmak üzere ikiye ayrılır. PUL'larda koroid, siliyer cisim ve/veya iris tutulumu izlenirken, PVRL'lerde retina ve/veya vitreus etkilenmektedir. PVRL'ler ve PUL'lar, genel olarak farklı iki hastalık sürecini temsil eder. PVRL'ler tanıdan önce, sonra veya tanı ile

eş zamanlı olarak MSS lenfoması gelişimi ile ilişkilidir.² Görme değişiklikleri ve uçuşma şikayetleri ile başvuran ileri yaştaki immünsüpre hastalarda şüphelenilmelidir.^{2,3} PUL'lar, MSS lenfoması ile ilişkili değildir, ancak ileri yaştaki hastalarda bulanık görme veya metamorfopsi şikayetleri ile ortaya çıkar ve erkeklerde daha siktir.⁴ İOL'lerin son grubunu MSS dışında intraoküler yapılara metastaz yapan sekonder İOL'ler oluşturmaktadır. Sekonder İOL'ler tipik olarak koroide metastaz yapar ve ilişkili sistemik hastalık nedeniyle kötü bir prognoza sahiptir.⁴ Primer İOL'lerin diğer oküler hastalıklardan ayırt edilmesi zor olabilir ve bu nedenle tanıda gecikme yaşanabilir. Primer İOL'ler sıklıkla kronik arka üveit bulgularını taklit ettiklerinden, hastaların teşhisinde zorluklar yaşanabilir.^{4,5} İOL'lar oküler inflamatuvar bir hastalık gibi görünebilir ve sıklıkla kortikosteroid tedavisine kısmen yanıt verir. Buna bağlı olarak teşhis ve tedavileri gecikebilir ve bu durum hem görme keskinliği hem de mortalite üzerinde önemli etkilere sahiptir. Bu tür vakaların teşhisi genellikle zordur ve bu nedenle sıklıkla maskeleyici sendromlar olarak tabir edilir. Bu nedenle, klinik şüphe ile birlikte bu hastalığın özelliklerinin iyi bilinmesi kritik öneme sahiptir. Tablo 1'de primer İOL'lerin klinik özellikleri, ayırıcı tanıları ve araştırmaları özetlenmektedir.

Tablo 1: Primer intraoküler lenfomanın (PİOL) klinik özellikleri, ayırıcı tanısı ve araştırmaları

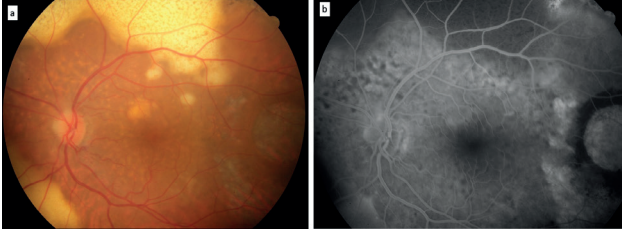
PİOL'de Klinik Özellikler	PİOL'un Ayırıcı Tanısı	Tanısal Araştırmalar
Görme bulanıklığı	Enflamatuvar bozukluklar	Optik koherens tomografi:
Gözde uçuşmalar	Posterior veya orta üveit veya panüveit	İntraretinal/subretinal pigment epitel boşluklarında hiperreflektif materyal birikimi
Orta/arka üveit	Multifokal koroidit	Fundus otofloresansı:
Vitreus haze	Behçet hastalığı	Hiperotofloresan alanlar aktif subretinal pigment epitel birikintileri olabilir ve hipootofloresan alanlar, malign hücrelerin daha önce olabileceği yerlerde olabilir
Vitreus hücreler (kümeler halinde)	Akut posterior multifokal plakoid pigment epitelyopatisi (AMPPE)	B-mod ultrasonu:
Arka vitre dekolmanı	Çoklu kaybolan beyaz nokta sendromu	Retina içinde orta derecede kondanse noktasal ekolar veya eksantrik kitleler
Vitreus kanaması	Birdshot koroidopati	Floresan anjiyografi:
Leopar cilt pigmentasyonu	Serpijinoz korioretinopati	Benekli görünüm ve geç boyama
Eksüdatif retina dekolmanı	Retinal arteriyel ve venöz obstrüksiyon veya vaskülit	Tümöre yayılmış klasik leopar derisi pigmentasyonu deseni
Granümatöz panüveit	Frosted branch anjiti	İndosiyenin yeşili anjiyografi:
	Vogt-Koyanagi-Harada hastalığı	Yuvarlak kümelenmiş hipofloresan lezyonlar
	Sarkoidoz	İnce iğne vitreus aspirasyonu/pars plana vitrektomi örneği:
	Enfeksiyöz nedenler	Pozitif histoloji, yüksek IL-10 seviyeleri, gen yeniden düzenlemesi, flow sitometrisi
	Tüberküloz	Retina veya koryoretinal biyopsiler
	Sitomegalovirüs retinitisi	Pozitif histoloji
	Endoftalmi	
	Herpetik üveit	
	Toksoplazmoz	
	Akut retina nekroz	
	Sifiliz	
	Neoplaziler	
	Metastatik kanserler	
	Amelanotik melanom	

1.1. Primer Vitreoretinal Lenfomalar

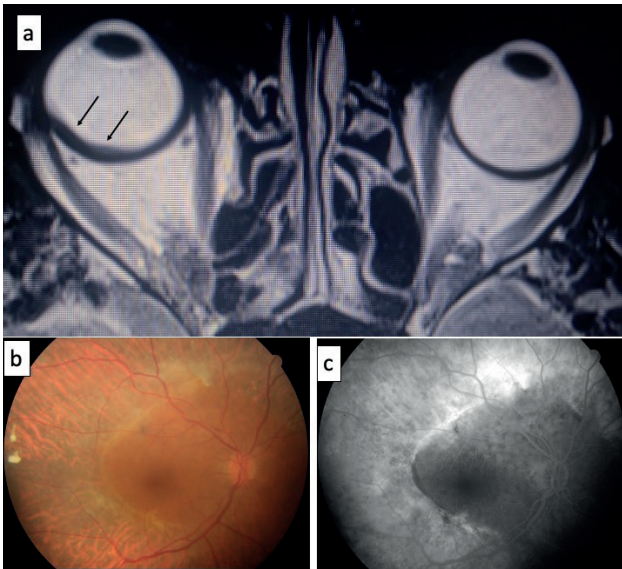
PVRL'lar, MSS dışında sistemik metastaz olmaksızın vitreus ve retinada saptanan monoklonal lenfositik tümörler olarak tanımlanır. MSS tutulumu durumunda yüksek mortalite ve morbiditeye sahip nadir bir intraoküler malignitedir.^{2,3,6} Primer MSS lenfomanın bir alt kümesidir. PVRL'lar en yaygın görülen intraoküler lenfoma türü olmalarına rağmen, yine de son derece nadir tümörlerdir. Bu tümörler tipik olarak Hodgkin dışı lenfoma grubundadır.⁶ Olguların %95'in üzerinde diffüz büyük B hücre tipi, vakaların %5'inden azında T hücre tipi izlenir.⁷ Primer MSS lenfomalı hastaların yaklaşık %5-25'inde oküler tutulum gelişirken, PVRL'li hastaların %90'ında 2 yıl içinde MSS hastalığı gelişir.⁸ PVRL'nin kesin insidansı bilinmemektedir. Bununla birlikte, hem bağışıklığı baskılanmış hem de bağışıklığı yeterli olmayan popülasyonlarda hastalığın insidansı artmaktadır.^{2,9} Son yıllarda, PVRL'de paralel bir artışla birlikte, immün yetmezlikli hastalarda primer MSS lenfoma insidansında 30 kat artış saptanmıştır.^{2,6,9} Hastaların büyük çoğunluğu 50 yaş ve üzerindedir.⁶ Hastaların başlıca başvuru semptomları uçuşan cisimler ve ağrısız görme kaybıdır. PVRL ağırlıklı olarak iki taraflıdır ancak başlangıçta tek taraflı olarak ortaya çıkabilir. Hastaların oküler bulguları hafif ön üveitten yoğun kronik arka üveite kadar değişebilir.^{2,6,8,9} Biyomikroskopik muayenede büyük vitreus hücrelerinin homojen, kümeleme göstermeyen koleksiyonları hastalığın çok belirgin klinik özelliğidir ve malign hücrelerin intravitreal klonal proliferasyonu ile histolojik olarak ilişkili bulunmuştur.¹⁰ PVRL'nin başlıca retina bulguları dış retinada multifokal krem/beyaz kitle ve kitle üzerinde leopar derisi görünümünde pigmentasyondur. RPE atrofisi veya fibrozisi izlenebilir. Makula ödemi olmaksızın masif vitreus tutulumu bu hastalığın diğer bir muhtemel sunumdur. Lenfoma hücrelerinin RPE'nin altına göçü, çeşitli boyutlarda karakteristik sarı lezyonlara yol açar. RPE'nin solid dekolmanlarına düzensiz sarı birikintilerin eşlik etmesi PVRL için patognomonik olarak kabul edilir.^{10,11} Bu durum krem/beyaz lezyonlar üzerinde leopar derisi pigmentasyonuna yol açar ve lezyonlar zamanla birleşebilir. Lezyonlar subretinal fibrozis ve RPE atrofisi ile kendiliğinden regresyona uğrayabilir.¹² (Şekil 1 ve 2) PVRL'lar, sıklıkla kronik üveiti taklit ederler ve hastalar sistemik kortikosteroidlerle tedavi edilir. Bu tedavi ile hastaların klinik görünümü başlangıçta düzelebilir, ancak tedavi dozunun azaltılmasıyla klinik sıklıkla kötüleşir. Kortikosteroidler lenfositolitik olarak kabul edilirler ve geçici bir yarar sağlayabilirler, ancak bu durum PVRL'de tanıyı geciktirir. Bu nedenle biyopsiden en az 2 hafta önce sistemik ve lokal kortikosteroidlerin kesilmesi ve vitreus infiltrasyonunda artışa izin verilmesi önerilmektedir.^{2,6} Sitoloji PVRL'yi teşhis etmek için altın standart olmaya devam etmektedir ve potansiyel olarak toksik bir tedaviye başlamadan önce yapılmalıdır. Tanısal

sitolojinin duyarlılığı, numunenin hücreselliliğine ve patoloji laboratuvarlarının uzmanlığına bağlı olarak %31 ile %87.5 arasında değişmektedir.^{10,13} Pozitif bir sitolojik değerlendirme lenfomayı doğrular, ancak negatif bir değerlendirme hastalığı dışlayamaz ve bu nedenle flow sitometri, immünohistokimya, hafif zincir kısıtlaması ve IgH ve/veya T-Hücre Reseptörü, gen analizi ve interlökin ölçümleri dahil olmak üzere ek testlere başvurulur.^{6,13} Tanısal vitrektomi, vitreus tutulumu olan PVRL klinik şüphesi olan hastalarda tercih edilmektedir.⁶ Düşük kesi hızıyla (dakikada 1500 kesiye kadar) tanısal vitrektomi önerilmektedir.^{13,14} Tanısal vitrektomide 20 G ile 25 G vitrektomi arasında farklı sitolojik verim olduğuna dair yayınlanmış bir kanıt yoktur.¹³⁻¹⁵ Tanısal vitrektomi ile elde edilen numuneden yapılacak sitolojik değerlendirmenin başarısını arttırmak için, kesicinin vitreustaki tümör hücrelerine yapacağı mekanik hasarı en aza indirmek gerekmektedir. Bu amaçla yalnızca aspirasyonla seyreltilmemiş vitreus örneği elde edilir. Bu işlem için, 3 cc'lik bir şırınganın pistonu kesicinin aspirasyon hattına yerleştirilir ve irigasyon yapılmadan yaklaşık 1 cc'lik seyreltilmemiş vitreus örneği elde edilir. Bu işlemden sonra infüzyon açılır ve vitrektomi kasetinden seyreltilmiş numune elde edilir. Seyreltilmemiş ve seyreltilmiş vitreus mümkünse hemen analiz edilmelidir. Lenfoma hücreleri gözden alındıktan sonra 60 dakika içinde morfolojik olarak degradasyona uğrarlar.⁹ Vitreus IL-10/IL-6'nın test edilmesi şiddetle tavsiye edilmektedir ve 1'den büyük bir IL-10/IL-6 oranı, PVRL'nin güçlü bir göstergesidir.^{2,10,14} MYD88 gen mutasyonunun göz içi sıvısında araştırılması önerilmektedir.^{16,17} L265P mutasyonu, PVRL'nin güçlü bir göstergesidir.¹⁷ Hücre morfolojisi, immünofenotip (flow sitometrisi/immünohistokimya), hafif zincir kısıtlaması ve IgH ve/veya TCR gen yeniden düzenlemelerinin yapılması önerilmektedir.¹⁰ Vitreus sitolojisi sonuçsuzsa ve yardımcı testlerinin yapılması mümkün değilse koryoretinal biyopsi veya şüpheli lezyonların aspirasyonu yapılabilir. Teşhis zorluğu durumlarında, multidisipliner bir yaklaşım yardımcı olabilir. Günümüzde oküler ve beyin görüntüleme modaliteleri PVRL'nin teşhisi için temel tanısal araçlar haline gelmiştir. PVRL'nin oküler inflamatuvar hastalıklardan ayrılmasında Optik koherens tomografi (OCT), fundus floresin anjiyografi (FFA), indosyanin yeşili (ICG) anjiyografi, fundus otofloresans ve B-scan ultrason gibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. OCT, erken PVRL'yi saptamada faydalıdır. RPE'nin içinde veya altında nodüler hiperreflektif lezyonlar, PVRL'de oldukça anlamlı bir bulgu olarak kabul edilmektedir.¹⁸ Kontrastlı beyin MRG, PVRL'nin MSS'yi tutma eğilimi yüksek olduğundan, primer MSS lenfomasını ekarte etmek için gereklidir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) BT taramaları, sistemik lenfomalı hastaların çoğunda tanı anında anormallikler gösterir ve özellikle lenfomaların evrelendirilmesinde yararlıdır. Lomber ponksiyon ile elde edilen beyin omurilik sıvısının sitopatolojisi ve flow sitometrisi önemli yanlış negatif oranına sahip olmasına rağmen

men, MSS tutulumunu doğrulamaya yardımcı olabilir.^{2,19} PVRL, kemoterapi ve/veya radyoterapi ile erken tedavi müdahalelerine rağmen agresif bir klinik seyir izleyebilir.



Şekil 1: Primer intraoküler lenfoma düşündüğümüz bir hastamızın sol gözünün renkli fundus fotoğrafında sarı beyaz kremi lezyonlar üzerinde tipik leopar derisi pigmentasyonu izlenmektedir (a). Floresan anjiyografide (b), bir miktar perilezyonel sızıntı ile birlikte erken fazda depozitler tarafından maskeleyen izlenmektedir. Hastamız tanısal amaçlı hiçbir cerrahi girişimi kabul etmediği için kesin tanısı konulmamıştır. Hatanın takibinin 6. ayında tümör regrese olmuş ve tümör lokasyonunda korioretinal atrofi gelişmiştir.



Şekil 2: Aynı hastamız başvuru sırasında 6 ay önce aynı şikayetlerin sağ gözünde de geliştiğini söylemiştir. Hastanın o dönemde çekilmiş orbita MRG'sinde sağ gözde T2 sekanta hipointens izlenen kitle izlenmektedir (a, oklar). Başvurudaki sağ göz fundus görüntüsünde (b) ve floresan anjiyografide (c) sol gözdeki lezyon lokasyonu ile benzer şekilde arka kutbu saran anüler tarzda korioretinal atrofi izlenmiştir. Bu bulgular tümörün sağ gözde de daha önce spontan regrese olduğunu düşündürmüştür.

Tanı konulduktan sonra tedaviye hemen başlanmalıdır. Yapılan çalışmalarda 25 adet intravitreal 400 mikrogram/0.1 ml metotreksat enjeksiyonu önerilmiştir.²⁰ Bu enjeksiyonlardan ilk 8'i indüksiyon fazı için haftada iki kez, ardından ikinci 8'i konsolidasyon fazı için haftada bir kez, ve daha sonra son 9 enjeksiyon ayda bir kez yapılmaktadır. Güncel bir çalışmada, indüksiyon ve konsolidasyon fazlarında sadece ilk 16 enjeksiyonunun uygulanmasının yeterli olduğunu göstermiştir.²¹ Bu protokolün, çok düşük %2'lik lokal nüks oranı ve yönetilebilir yan etkileri olan keratopati, katarakt ve neovasküler glokom ile en etkili ve en az zararlı tedavi olduğu vurgulanmıştır.²¹ İntravitreal metotreksat

için bir alternatif, intravitreal rituksimab (1 mg /0.1 mL) enjeksiyonlarıdır. Kombine tedaviler de bildirilmiştir.²² Ancak modaliteler için test edilmiş bir protokol henüz yoktur. MSS veya sistemik tutulumu olan intraoküler lenfomalı hastalarda intravenöz yüksek doz metotreksat en yaygın kullanılan tedavidir.^{2-6,9} Son olarak, lenfomanın radyasyona karşı çok duyarlı olduğu unutulmamalıdır. Eksternal radyoterapi 30-35 Gy ile uygulanır, ancak şiddetli kuru göz, radyasyon retinopatisi ve optik nöropati gibi geri dönüşümsüz yan etkilerinin olduğu unutulmamalıdır.²³

1.2. Primer Uveal Lenfomalar

PUL'lar koroid, siliyer cisim ve iristen kaynaklanan İOL'lerdir. Bunlar etiopatolojik olarak PVRL'den ayrı bir antitedir ve MSS lenfoması ile ilişkileri yoktur. Primer koroidal lenfoma, bunlardan en yaygın olanıdır, ancak hepsi son derece nadirdir.^{4,7} Tek başına siliyer cismin primer lenfoması ve yalnızca irisi etkileyen primer lenfomalar literatürde sadece olgu raporları şeklinde bildirilmiştir.²⁴⁻²⁶ Primer iris lenfoma vakaları genellikle kötü prognoz taşıyan yüksek dereceli B-lenfositik neoplazmalardır.²⁵ Bunun dışındaki PUL'lar genellikle düşük dereceli küçük B hücreli lenfomalardır ve histolojik olarak ektranodal marjinal zon lenfoma (EMZL) olarak sınıflandırılırlar. Eskiden benign reaksiyonel lenfoid hiperplazi veya uveal psödötümör olarak adlandırılıyorlardı. Sistemik tutulumları nadirdir ve prognozları iyidir. PUL'lar erkekleri daha sık etkiler ve vakaların %54'ü bilateralidir.^{26,27} Başlıca başvuru semptomları bulanık görme veya metamorfopsidir. Fundus muayenesinde sarı beyaz renkte koroidal kitle izlenir. Ayrıca, eksüdatif retina dekolmanı, oküler hipertansiyon, korioretinal foldlar ve optik disk ödemi eşlik edebilir. Vitreusta genellikle infiltrasyon izlenmez.^{26,27} Bu tümörler transskleral olarak epibulbar dokulara infiltre olma eğiliminde olduklarından, oküler adneksiyal yapıların tutulumu izlenebilir.²⁷ Lenfoma hücreleri sklera infiltrasyonu ile subkonjonktivaya sızabilir ve bu durumda "somon lekesi" lezyonlarına neden olabilir. Ayırıcı tanıda amelanotik uveal melanom, uveal efüzyon sendromu, posterior sklerit, uvea metastazları, sarkoidoz ve Vogt-Koyanagi-Harada sendromu yer alır. Görüntüleme, hem ekstraoküler yapıların tutulumu hem de sistemik tutulumun tespiti için kritik öneme sahiptir. B-mode ultrason ve OCT koroidin düzensiz kalınlaşmasını gösterir. Tümörler T1-sekanslı orbital MRG'de hiperintens olarak izlenir. ICG anjiyografi'de, tümör hücre infiltratlarının maskeleyen etkisi nedeniyle lezyonlar hipofloresan olarak izlenir. Primer siliyer cisim ve iris lenfomalarında ultrason biyomikrosopi faydalı bir görüntüleme tekniğidir ve vakaların %100'ünde düşük iç yansıtıcılıkta anüler şekilde solid infiltratlar izlenir.²⁸ Sistemik araştırma açısından tüm hastalara tanı anında, tam kan sayımı, metabolik panel, göğüs BT, batin BT, pelvis BT ve gerektiğinde tüm vücut PET yapılmalıdır.^{4,26,27} Biyopsi,

kesin tanı için altın standart olmaya devam etmektedir. Numuneler transvitreal, transskleral veya korioretinal yaklaşımla elde edilebilir. İmmünohistokimya, flow sitometrisi ve polimeraz zincir reaksiyonu gen yeniden düzenleme çalışmaları doğru tanıya olanak sağlayan güncel yöntemlerdir. PUL'lar nadir görüldüğü için optimal tedavi algoritması henüz oluşturulamamıştır. Genel olarak tek taraflı tutulumu olan hastalarda eksternal radyoterapi önerilmektedir. Uygulanacak ışın dozu lenfomanın derecesine dayanmaktadır. Genellikle düşük dereceli lenfomalar 28 ila 36 Gy toplam doz, yüksek dereceli lenfomalar ve 30 ila 40Gy toplam doz almaktadır. Bilateral veya sistemik tutulum durumunda birinci basamak tedavi olarak rituksimab gibi biyolojik ajanlar veya sistemik kemoterapiler, ikinci basamak tedavi olarak immünoterapiler önerilmektedir.^{4,26,27}

1.3. Sekonder İntraoküler Lenfomalar

Sekonder İOL'ler MSS dışında ortaya çıkan ve göz içi yapılara metastaz yapan tümörlerdir. Bu tümörler en sık hematojen yolla koroidal bölgeyi etkilemektedir.^{4,10} Sekonder İOL'ler genellikle tek başına koroid ile sınırlıdır ve Bruch membranının lenfoma hücreleri için bir bariyer işlevi görebileceği varsayılmaktadır. İris ve siliyer cisim daha nadir tutulur.^{25,29} Sistemik lenfomanın vitreoretinal yapılara metastazı oldukça nadirdir ve

metastaz yapan lenfomaların çoğunluğu B hücre kökenlidir.^{4,10} Diffüz büyük B hücreli lenfoma histolojik alt tipi en sık görülen sekonder İOL'dir.^{4,7} Genellikle yüksek dereceli agresif bir tümördür ve göz içi metastazı varsa sıklıkla ek sistemik ve MSS metastazları da izlenir.^{4,7,9,10} T-lenfosit orijinli sekonder İOL'ler daha nadirdir ancak genellikle mikozis fungoides gibi metastaz yapmış kutanöz T hücreli lenfomalardan ileri gelir.³⁰ Metastatik İOL'ler genellikle subretinal sıvının eşlik ettiği soluk koroidal lezyonlar olarak görünür. PVRL'nin "leopard benekler" görünümüne benzeyen alacalı kahverengi benekler izlenebilir. İris tutulumu olduğunda ön kamara hücreleri ve keratik presipitatlar yaygındır.^{25,29} Vitreoretinal yapılar genellikle etkilenmez.^{4,9} Bilinen sistemik lenfoma öyküsü olan ve yeni oftalmik semptomlarla başvuran hastalarda sekonder İOL tanısından şüphelenilmelidir, ancak kesin tanı tutulan göz içi dokuların histopatolojik incelemesi ile konur. Hastalığın yönetimi, altta yatan primer maligniteye bağlıdır. Bazı vakalarda sistemik tedaviye yardımcı intravitreal kemoterapi uygulanabilir.³¹ Kemoterapiye yanıt vermeyen ve yayılma potansiyeli olan vakalarda enükleasyon düşünülebilir. Sekonder GİL genellikle doğası gereği ilerlemiş metastatik hastalığı temsil eder ve prognozu birincil maligniteye bağlıdır. Bununla beraber tipik olarak hastalığın prognozu kötüdür. **Tablo 2'de** intraoküler lenfoma alt tipleri ve özellikleri özetlenmektedir.

Tablo 2: İntraoküler lenfoma alt tipleri ve özellikleri

Değişken	Primer vitreoretinal lenfoma	Primer uveal lenfoma (koroid, siliyer cisim, iris)	Sekonder intraoküler lenfoma
Epidemiyoloji	Erkek kadın sıklığı eşit, yaşamın 6. dekadında sık, özellikle yetersiz bağışıklığı ya da bağışıklığı baskılanmış	Erkeklerde daha sık, daha çok 50-70 yılları arasında	Bilinen sistemik lenfomalı hastalar
Malign hücre histolojisi	Büyük B lenfositler, nadiren T lenfositler	Koroid ve siliyer cisimlerde düşük dereceli B lenfositler, iriste ise yüksek dereceli B lenfositler	Büyük B lenfositleri, nadiren T lenfositleri
İlişkili olduğu durumlar	Merkezi sinir sistemi lenfoması ile ilişkili	Merkezi sinir sistemi lenfoması ile ilişkili değil	Nadiren T hücreli cilt lenfoması (mikozis fungoides)
Oftalmik bulgular	Vitreus haze, vitreus hücreleri, retinal pigment epiteli değişiklikleri ile birlikte subretinal depozitler (leopard spotları) Genellikle kistoid maküler ödem izlenmez	Çok sayıda pembe-sarı ila kremi sarı koroidal tümörler, subkonjonktival somon yama lezyonları, uvea yolunun diffüz kalınlaşması, hifema, anormal iris damarları, koroidal foldlar, ön kamara reaksiyonu, keratik presipitatlar	Tipik olarak koroide sınırlıdır; ilişkili subretinal sıvı ile soluk koroidal lezyonlar
Tanısal araçlar	Doku biyopsisi (pars plana vitrektomi, korioretinal biyopsi); ek PCR, gen analizi, flow sitometri, aköz veya vitre sıvısında interlökinlerin sitokin analizi gibi moleküler teşhis araçları; Eş zamanlı MSS hastalığının tespiti için MRI ve BOS analizi	Doku biyopsisi (koroidal lezyonlar veya varsa epibulbar/konjonktival/ön kamara lezyonları); yardımcı B-mod ultrasonografi, FFA ve ICG anjiyoografi, OCT, ultrason biyomikroskopi	Doku biyopsisi; bilinen sistemik lenfoma olmayan ve yeni oftalmik semptomları olan hastalarda yapılabilir
Tedavi yönetimi	Lokal intravitreal kemoterapi ve/veya eksternal oküler radyoterapi, sistemik kemoterapi ve/veya tüm beyin radyasyonu; kemoterapi genellikle metotreksat bazlıdır, rituksimab alternatif bir tedavi seçeneğidir	Multidisipliner ve bireyselleştirilmiş; radyoterapi veya kemoterapi	Primer maligniteye bağlı olmakla beraber sıklıkla eksternal radyoterapi

2. Retinanın Metastatik Tümörleri

Göz içi yapıların lenfatik dolaşımı olmadığından, metastatik kanser hücreleri göze ancak hematojen yollarla ulaşabilir. Göz metastazlarının etkilendiği bölgeler %90 koroid, %8 iris, %2 siliyer cisim, ve %1-4'ten daha azı retina, optik disk, vitreus ve/veya lens kapsülünü içerir.³² Retina metastazları, sistemik kanserlere sekonder gelişen göz içi malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur ve nispeten nadirdir.³² Yakın zamana kadar literatürdeki yayınlar olgu sunumları ile sınırlı kalmıştır. Günümüze kadar yayınlanmış en büyük retinal metastaz analizinde, 40 yılda sadece 8 vaka belgelenmiştir.³³ Bu tümörlerin 4'ü cilt melanomu, 2'si meme kanseri, 1'i özefagus kanseri ve 1'i akciğer kanserinden kaynaklanmıştır. Bu tümörlerin 7'si retinal metastazdan önce saptanmıştır. Sadece bir vakada retina metastazını takiben cilt melanomu saptanmıştır. Bildirilen 52 retinal metastaz vakası beraber değerlendirildiğinde, olguların 29'unun kadın ve 23'ünün erkek olduğu gözlenmiştir. Retinal metastazların ortalama tanı yaşı 53'tür. Primer tümör bölgeleri 19 hastada cilt melanomu, 10 hastada gastrointestinal sistem, 11 hastada akciğer, 8 hastada meme kanseri, 1 hastada genitouriner sistem, 1 hastada nazofarenks ve 3 hastada primeri bilinmeyen maligniteleri içermektedir.³⁴ Hastaların başlıca başvuru semptomları bulanık görme ve gözde uçuşmalardır. Metastatik melanomlar tipik olarak retina içinde düzensiz sınırları ve düz görünümü olan pigmentli bir lezyon olarak izlenir.³⁴ Çoğu karsinomda, metastazlar vitreus tohumları veya subretinal sıvı ile sarı-beyaz görünümde izlenir ve sıklıkla enfeksiyöz veya enflamatuvar retinit olarak yanlış teşhis edilmektedir.^{33,34} Bu zorlu vakaları başarılı bir şekilde teşhis etmek ve yönetmek için yüksek klinik şüphe ve uygun teşhis tekniklerinin kullanılması hayati önem taşımaktadır. Sistemik malignite öyküsü olan bir hastada saptanan retina lezyonu, metastatik bir çalışmayı gerektirir. Tüm hastalarda tam kan ve biyokimya incelemesi bakılmalıdır. Lezyonun görünümüne bağlı olarak, sifiliz, toksoplazmozis için serum belirteçleri istenebilir. Akut enfeksiyon klinik bulguları varsa kan kültürü alınabilir. Tanısal görüntüleme olarak B-mod ultrasonografi, sekonder retina hastalığı ile potansiyel koroid hastalığı olup olmadığını belirlemede yardımcı olabilir. Ultrasonografi'de orta ile yüksek iç yansıtıcılıkta ve yoğun retina kalınlaşması izlenir. Floresein anjiyografi tanısal olmasa da, metastatik tümörleri neoplastik olmayan durumlardan ayırmada yardımcı olur. Belirgin vaskülarite, metastatik kanserin göze çarpan bir özelliğidir ve anjiyogramın geç fazlarında ilerleyici hiperfloresansa yol açar. OCT'de altta yatan koroidde belirgin herhangi bir değişiklik olmaksızın aşırı yansıtıcılıkta kalınlaşmış bir retina izlenmektedir.^{33,34} Metastaz şüphesi olan hastalarda tıbbi onkoloji uzmanı ile kordine olarak sistemik görüntüleme yapılmalıdır. Uygulanan başlıca görüntülemeler bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, PET/PET-BT'dir. Retina metastazının kesin teşhisini yapabilmek için doku araştırmaları gerekmektedir. Önemli ölçüde vitreus veya aköz hücreleri olan hastalarda tanı koymak

için gereken tek örnek vitreus veya aköz aspiratları olabilir. Göz içi lezyonların ince iğne aspirasyon biyopsisi de tanı koymak için kullanılabilir. Ancak bazı durumlarda, retina biyopsisi için pars plana vitrektomi gerekebilir.³⁴ Metastatik retina hastalığının tedavisi tümörün tipi, ek metastaz bölgeleri, gözdeki tümörün tutulduğu alan, görme seviyesi ve ağrının varlığına göre belirlenmektedir. Çoğu hasta eksternal radyoterapisi veya enükleasyon ile tedavi edilmektedir. Eksternal radyoterapi retinal metastatik tümörlerin kontrolünde etkilidir ve en sık uygulanan tedavi yöntemidir.^{33,34} Bununla beraber az gören ve şiddetli, dayanılmaz ağrı çeken gözlerle enükleasyon uygulanabilir. Tek başına sistemik kemoterapi düşünülmüştür, ancak retinal metastazı olan hastalardaki sonuçları cesaret kırıcıdır.³⁵ Periferik izole lezyonlar için vitrektomi, retinal rezeksiyon ve eksternal radyoterapi alternatif bir tedavidir.³⁶ Plak radyoterapinin iyi sınırlı, izole koroidal metastazların tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ancak retinal metastazı olan hastalarda kullanımı raporlanmamıştır. Retina metastazı olan hastalarda prognoz kötüdür. Bildirilen vakaların incelemesinde tanıdan ölüme kadar hayatta kalma süresi 2 hafta ile 5 yıl arasında değişmektedir.^{33,34}

Çıkar Çatışması:

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur ve tüm yazarlar makalenin yazılmasının her aşamasında katkı sağlamıştır.

Finansal İlti Beyanı:

Yazıda adı geçen ruhsat/izin sahipleri veya ürünlerle herhangi bir finansal ilintimiz yoktur.

Kaynaklar

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Revised. 4th ed. Lyon, France: IARC; 2017.
2. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an International Primary Central Nervous System Lymphoma Collaborative Group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589-1599.
3. Levasseur SD, Wittenberg LA, White VA. Vitreoretinal lymphoma: a 20-year review of incidence, clinical and cytologic features, treatment, and outcomes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(1):50-55.
4. Mussatto CC, Shakoor A. Diagnosis and management of intraocular lymphoma: a narrative review. *Ann Eye Sci*. 2022;7:28.
5. Cunningham ET, Miserocchi E, Smith JR, Gonzales JA, Zierhut M. Intraocular Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(3):425-429.
6. Carbonell D, Mahajan S, Chee SP, et al.; Study Group for Vitreoretinal Lymphoma Diagnostics. Consensus Recommendations for the Diagnosis of Vitreoretinal Lymphoma. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(3):507-520.
7. Coupland SE, Damato B. Understanding intraocular lymphomas. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(6):564-578.
8. Riemens A, Bromberg J, Touitou V, et al. Treatment strategies in primary vitreoretinal lymphoma: a 17-center European collaborative study. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(2):191-197.

9. Sagoo MS, Mehta H, Swampillai AJ, et al. Primary intraocular lymphoma. *Surv Ophthalmol.* 2014;59(5):503-516.
10. Davis JL. Intraocular lymphoma: a clinical perspective. *Eye (Lond).* 2013;27(2):153-162.
11. Kimura K, Usui Y, Goto H; Japanese Intraocular Lymphoma Study Group. Clinical features and diagnostic significance of the intraocular fluid of 217 patients with intraocular lymphoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2012;56(4):383-389.
12. Coupland SE, Heimann H, Bechrakis NE. Primary intraocular lymphoma: a review of the clinical, histopathological and molecular biological features. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2004;42(11):901-913.
13. Raparia K, Chang CC, Chévez-Barrios P. Intraocular lymphoma: diagnostic approach and immunophenotypic findings in vitrectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133(8):1233-1237.
14. Lee J, Kim SW, Kim H, Lee CS, Kim M, Lee SC. Differential Diagnosis for Vitreoretinal Lymphoma with Vitreoretinal Findings, Immunoglobulin Clonality Tests, And Interleukin Levels. *Retina.* 2019;39(6):1165-1176.
15. Yeh S, Weichel ED, Faia LJ, et al, Nussenblatt RB. 25-Gauge transconjunctival sutureless vitrectomy for the diagnosis of intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(5):633-8.
16. Bonzheim I, Giese S, Deuter C, et al. High frequency of MYD88 mutations in vitreoretinal B-cell lymphoma: a valuable tool to improve diagnostic yield of vitreous aspirates. *Blood.* 2015;126(1):76-79.
17. Raja H, Salomão DR, Viswanatha DS, Pulido JS. Prevalence of MYD88 L265P mutation I histologically proven diffuse large B-cell Vitreoretinal lymphoma. *Retina.* 2016;36(3):624-628.
18. Fardeau C, Lee CP, Merle-Béral H, et al. Retinal fluorescein, indocyanine green angiography, and optic coherence tomography in non-Hodgkin primary intraocular lymphoma. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(5):886-894.
19. Schaff LR, Grommes C. Updates on Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2018;20(2):11.
20. Frenkel S, Hendler K, Siegal T, Shalom E, Pe'er J. Intravitreal methotrexate for treating vitreoretinal lymphoma: 10 years of experience. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(3):383-8.
21. Habet-Wilner Z, Frenkel S, Pe'er J. Efficacy and safety of intravitreal methotrexate for vitreo-retinal lymphoma - 20 years of experience. *Br J Haematol.* 2021;194(1):92-100.
22. Giuffrè C, Cicinelli MV, Marchese A, et al. Clinical Experience in a Large Cohort of Patients with Vitreoretinal Lymphoma in a Single Center. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):472-478.
23. Kaushik M, Pulido JS, Schild SE, Stafford S. Risk of radiation retinopathy in patients with orbital and ocular lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(5):1145-50.
24. Koç İ, Kirtatlı H, Kapucu Y, Gündoğdu F, Sağlam A. Primary Ciliary Body Marginal Zone Lymphoma Presenting as Hemorrhagic Hypopyon. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(3):496-499.
25. Kakkassery V, Coupland SE, Heindl LM. Iris lymphoma-a systematic guide for diagnosis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(1):41-53.
26. Valenzuela J, Yeaney GA, Hsi ED, Azzato EM, Peereboom DM, Singh AD. Large B-cell lymphoma of the uvea: Histopathologic variants and clinicopathologic correlation. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(3):361-370.
27. Aronow ME, Portell CA, Sweetenham JW, Singh AD. Uveal lymphoma: clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes. *Ophthalmology.* 2014;121(1):334-341.
28. Bian A, Min H, Dai R, et al. Ring lymphoma: Highly indicative ultrasound biomicroscopy findings of ciliary body lymphoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(7):2005-2008.
29. Mashayekhi A, Shields CL, Shields JA. Iris involvement by lymphoma: a review of 13 cases. *Clin Exp Ophthalmol.* 2013;41(1):19-26.
30. Levy-Clarke GA, Greenman D, Sieving PC, et al. Ophthalmic manifestations, cytology, immunohistochemistry, and molecular analysis of intraocular metastatic T-cell lymphoma: report of a case and review of the literature. *Surv Ophthalmol.* 2008;53(3):285-295.
31. Castellino A, Pulido JS, Johnston PB, et al. Role of systemic high-dose methotrexate and combined approaches in the management of vitreoretinal lymphoma: A single center experience 1990-2018. *Am J Hematol.* 2019;94(3):291-298.
32. Shields CL, Kalafatis NE, Gad M, et al. Metastatic tumours to the eye. Review of metastasis to the iris, ciliary body, choroid, retina, optic disc, vitreous, and/or lens capsule. *Eye (Lond).* 2023;37(5):809-814.
33. Shields CL, McMahon JF, Atalay HT, Hasanreisoglu M, Shields JA. Retinal metastasis from systemic cancer in 8 cases. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(11):1303-1308.
34. Srivastava SK, Bergstrom C. Tumors of the Retina, Choroid, and Vitreous. In: Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P editors. *Ryan's Retina.* 6th edition, Amsterdam: Elsevier Health Sciences; 2018. pp. 2461-2473.
35. Robertson DM, Wilkinson CP, Murray JL, Gordy DD. Metastatic tumor to the retina and vitreous cavity from primary melanoma of the skin: treatment with systemic and subconjunctival chemotherapy. *Ophthalmology.* 1981;88(12):1296-1301.
36. Apte RS, Dibernardo C, Pearlman JR, et al. Retinal metastasis presenting as a retinal hemorrhage in a patient with adenocarcinoma of the cecum. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(6):850-853.



Doç. Dr. Nurettin Bayram

Tıp eğitimini 2003 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamlayarak mezun oldu ve 2008 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde göz hastalıkları ihtisasını tamamladı. 2018 yılında Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Retina ve Makula Servisinde Dr. Ron Adelman ile çalıştı. Halen Ankara Etlik Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doçent doktor olarak çalışmaktadır. Nurettin Bayram'ın 27'si SCI-Expanded dergilerde yayınlanmış olmak üzere toplam 43 makalesi, ulusal ve uluslararası kongrelerde sunulmuş 14'ü sözlü ve 18'i poster olmak üzere toplam 32 tebliği ve 6 adet ulusal ve uluslararası bilimsel kitaplarda yayımlanmış kitap bölümü bulunmaktadır.