

DERLEME

REVIEW

Koroidal Metastazlar ve Koroidal Lenfoma**Choroidal Metastases and Choroidal Lymphoma**¹ Elvan Alper ŞENGÜL / ORCID No: 0000-0003-1313-6970² Özgül UĞURTAY / ORCID No: 0000-0002-3177-6157¹ Doçent Doktor, T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye² Serbest hekim, İstanbul, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 05/06/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10.37783/CRJ-0400**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Kadıköy Florence Nightingale Hastanesi Feneryolu mahallesi Bağdat Caddesi No:69 Kadıköy **Tel./Phone:** +90 532 637 1900, **E-posta/E-mail:** ealper_sengul@yahoo.com**ÖZ**

Koroid vücutta en yoğun kanlanan dokulardan biri olduğu için, koroidde primer ve metastatik tümörler sık görülür. Metastatik koroidal kanserler gözde en sık görülen tümörlerken, koroidal lenfoma nadir görülür. En sık koroidde metastaz yapan kanserler meme kanseri ve akciğer kanseridir. Koroidal lenfomalar ise primer veya sekonder olabilir. Primer lenfoma tek taraflı, yavaş gelişimli ve hafif seyirlidir. Fakat sekonder lenfomalar çift taraflı, hızlı gelişimli ve agresiftir.

Hastaların tedavisi ve sağkalımı; hastalığın yaygınlığına, hastanın genel durumuna ve hastalığın lokalizasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Çoğu hastanın sınırlı bir yaşam beklentisi vardır fakat sistemik tedavideki son gelişmeler, bazı hastaların sağkalımını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu derlemenin amacı, epidemiyoloji, patogenezi, tanı ve tedavideki en son bulguları vurgulayarak koroid metastazları ve koroidal lenfomalar hakkındaki güncel bilgileri özetlemektir.

Anahtar kelimeler: Koroid metastazları, koroidal lenfoma, oküler onkoloji, optik koherens tomografi, radyoterapi

Abstract

Since the choroid is one of the tissues with the most blood supply in the body, primary and metastatic tumors are common in the choroid. While metastatic choroidal cancers are the most common tumors of the eye, choroidal lymphoma is rare. The most common cancers that metastasize to the choroid are breast cancer and lung cancer. Choroidal lymphomas can be primary or secondary. Primary lymphoma is unilateral, slow growing and mild course. However, secondary lymphomas are bilateral, rapidly developing and aggressive.

Treatment and survival of patients; varies depending on the extent of the disease, the general condition of the patient and the localization of the disease. Most patients have a limited life expectancy, but recent advances in systemic therapy have significantly improved the survival of some patients. The purpose of this review is to summarize current knowledge on choroidal metastases and choroidal lymphomas, highlighting the latest findings in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment.

Key words: Choroidal metastases, choroidal lymphoma, ocular oncology, optical coherence tomography, radiotherapy

Giriş

Koroidal metastazlar (KM) erişkin popülasyonda görülen en sık göz içi malignitelerdir. Malignite sebebi ile ölen hastaların otopsisinde %8 oranında ve özellikle meme ve akciğer kanseri sebebi ile ölen hastaların %4-12'sinde koroidal metastaz görülmüştür.^{1,2} KM, malignitenin seyrinde geç ortaya çıkma eğilimindedir ve yayılmış hastalık ve kötü prognoz ile ilişkilidir.^{3,4} KM kanserli hastaların üçte birine kadar sistemik bir malignitenin ilk belirtisidir.⁵ Tanıya yönelik yöntemler son

yıllarda gelişmiştir. Fundoskopi, ultrasonografi (USG) ve floresan anjiyografi, indosiyanin yeşili anjiyografi (ICGA) ve optik koherens tomografi (OKT) tanı için kullanılmaktadır. Birincil kanserin yerini belirlemeye yardımcı olan koroid tümörü biyopsisi ile histopatolojik tanı da mümkündür.

Koroidal lenfoma (KL), tipik olarak B lenfositlerin koroid dokusuna proliferasyonu ile karakterize nadir görülen bir oküler hastalıktır. KL, daha az sıklıkla düşük dereceli B hücreli non-Hodgkin lenfomalar olan primer lenfomalar ve daha sıklıkla yüksek dereceli maligniteler olan sistemik lenfomalarla görülen sekonder lenfomalar olarak sınıflandırılabilir.

Özellikle primer KL tipik olarak tek taraflıdır ve hafif bulanık görme gibi (varsa) sinsi semptomlarla ortaya çıkar ve nadiren oküler ağrı veya kızarıklık bildirilmiştir. Primer lenfomalarla karşılaştırıldığında, sekonder lenfomaların bilateral olma olasılığı daha yüksektir ve daha az görme keskinliği ile ilişkilidir. Koroidal lenfoma ile semptomların hafifliği tanıyı geciktirebilir. Primer KL genellikle tek taraflıdır, hafif ve yavaş ilerleyen semptomlarla ilişkilidir, sıklıkla ön segment tutulumu belirtileri görülmez, düşük dereceli histopatolojik özelliklere sahiptir ve hastaları ileri dönemde sistemik lenfoma gelişimine yatkınlaştırmaz. Buna karşılık, sekonder KL önceden var olan ve agresif sistemik lenfoması olan hastalarda gelişir, iki taraflı olma olasılığı daha yüksektir, daha şiddetli görme kaybı ve daha hızlı ilerleyen bir seyir ile ortaya çıkabilir, daha yaygın olarak ön segment tutulumu görülür ve vitreusta hücresel reaksiyon/infiltrasyon tespit edilir ve histopatolojik değerlendirmede yüksek dereceli bir morfolojiye sahiptir.⁶⁻⁸

Semptomlar ve Klinik Bulgular

Çoğu KM, görme keskinliğinde azalma (%70-81), metamorfopsi, fotopsi, uçan cisimler (%5-12) ve ağrı (%5-14) gibi oküler semptomlarla teşhis edilir. Ağrı, meme kanserine (%6) göre akciğer kanserine bağlı KM hastalarında (%12) daha sık bildirilmektedir.^{5,11,12} Ancak KM %9-11 rutin göz muayenesi esnasında tamamen asemptomatik hastalarda da saptanabilir.^{4,9,10,13} KL hastalarının yaklaşık beşte biri asemptomatiktir ve %50'sinin ilk başvuruda görme keskinliği $\geq 20/40$ 'dır.¹⁴ En sık görülen semptomlar ağrı (%5) ve gözlerde kızarıklıktır (%7).¹⁴

Koroidal metastazlar genellikle subretinal sıvı (SRS) ile ilişkili kremsi beyaz veya soluk sarı kitleler olarak görünür. Görünümleri düz veya plato şeklinde olabilir, ancak Bruch membranının yırtılmasının bir sonucu olarak mantar şeklinde de nadiren görülebilmektedirler.⁵ Karsinoid tümörlerden,¹³ böbrek hücrelerinden¹⁵⁻¹⁷ veya tiroid karsinomlarından¹⁵ kaynaklanan metastazlarda turuncu bir renk görülebilir. Klinik olarak primer koroidal melanomaya benzer görünebilen fakat daha hızlı bir büyüme paterni ile daha sıklıkla multifokal olan melanoma kaynaklı (kütanöz, mukozal veya uveal) KM koyu kahverengi bir renk ile görülebilir.^{18,19} Bazı KM'lerin yüzeyinde koroidal melanomayı taklit eden turuncu lipofuksin pigmenti veya "leopard derisine" benzeyen koyu pigment lekeleri bulunur.⁴

Koroidal metastaz görülen hastaların %28-73'ünde görülen SRS en sık görülen klinik bulgudur.^{4,5} Bilateral (vakaların %15-50'si), multifokal ve diffüz formlar meme kanseri ile unifokal metastazlar akciğer kanseri ile daha sık ilişkilidir.^{4,5,11,20-22} Çoğu KM ekvatorun arkasındadır (%80) ve %40'a kadarının maküla bölgesinde yer aldığı bildirilmiştir.^{4,5}

Koroidal lenfomalar; yaygın dağılımı, sınırlarının belirgin olmaması ve intrinsik pigmentasyon eksikliği nedeniyle fundusta zor tespit edilir. Koroid seviyesinde multifokal krem-si sarı yamaların varlığı, erken KL'nin tanısı için en yararlı fundus muayenesi özelliğidir. Ancak, bu bulgu gözlerin yaklaşık yarısında mevcuttur.^{8,23-25} Benzer bir fundus görünümü, birdshot koroidopati, akut multifokal plakoid pigment epitelopati ve fundus flavimaculatus gibi bazı oküler durumlarda görülebilir.^{26,27} Yamalı fundus paternine sahip gözlerde daha iyi görme keskinliği ve daha az koroidal lenfoid infiltrat kalınlığı tespit edilmektedir. Yamalı fundus paterninin KL'nin gelişimi ve ilerlemesinde daha erken bir aşamayı temsil ettiğini düşünülmektedir.⁸ Koroidal kan damarlarının diffüz koroidal lenfoid infiltrat tarafından engellenmesi, özellikle yamalı paterni olmayan gözlerde KL'yi düşündüren bir fundoskopik görüntüdür.⁸ Semptomlar tipik olarak yavaş başlangıçlı ve yavaş ilerleyen tarzdadır. Hastaların yaklaşık beşte biri asemptomatiktir ve hastaların yarısının ilk başvuruda görme keskinliği $>20/40$ 'dır. Ayrıca, KL'nin nadir görülmesi nedeniyle, tanı gecikmektedir, bu da hastaların <50 'sinin doğru ön tanı ile sevk edilmesine sebep olmaktadır.¹⁴

Koroidal metastazların %40-53'ünde birincil kaynak meme karsinomudur ve hastaların %92'sinde eşzamanlı sistemik metastazlar vardır.^{3,4,11,28,29} Demirci ve ark.'nın¹¹ meme karsinomundan koroidal metastazı olan 349 gözde yaptığı çalışmada, tümörler %89 vakada ekvatorun arkasında ve %48 vakada multifokaldi. Oküler metastazların tanısından itibaren ortalama 21 aylık bir sağkalım süresi saptandı.

Akciğer kanseri, vakaların %20-29'unu oluşturan ikinci en yaygın KM kaynağıdır.^{3,4} Shah ve ark.¹² yaptığı bir çalışmada 374 tümörü olan 194 hastada akciğer kanseri ile uveal metastaz ilişkisini analiz etti ve akciğer kanserinden KM'nin tek odaklı (%77) ve tek taraflı (%82) olma eğiliminde olduğu bulunmuştur. KM'nin teşhisini takiben ortalama hayatta kalma süresi 12 ay olarak tespit edilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1: Meme (n=623 hasta) ve akciğer karsinomu (n=327 hasta) kaynaklı koroidal metastazlarının karşılaştırılması^{5,11,12,15,22}

	Meme CA	Akciğer CA
Ort. Yaş (yıl)	51-57	57-63
Cinsiyet (% kadın)	99-100	22-45
Primer kanserden önce tanı alan KM (%)	3-15	44-59
Bilateral vaka (%)	24-48	17-25
Multifokal vaka (%)	20-48	23-24
Sistemik metastaz birlikteliği (%)	54-92	26-37
Primer kanser tanısı ile KM arasında geçen süre (ay)*	36-65	9-31
KM tanısı sonrasında ort. sağkalım (ay)	9-22	6-12

CA: karsinom / KM: koroidal metastaz / ort.: ortalama

* Primer kanser tanısı oküler tanıdan önce ise

Koroidal metastaza neden olan daha az yaygın primer tümörler arasında gastrointestinal sistem karsinomu (%4), prostat (%2), böbrek (%2-4) ve deri tümörleri (%2) bulunur.^{3,4,13} Nadir KM yapan primer tümörler; submandibuler bezden, tiroidden, kontralateral koroidden, testislerden, overlerden, ürotelyal sistemden, nöroendokrin tümörlerden ve sarkomlardan kaynaklanan tümörleri içerir.³⁰ KM olan hastaların çoğunda göz tanısı sırasında bilinen sistemik kanser vardır, ancak vakaların %34'ünde koroid metastazı sistemik kanser tanısından önce gelir.⁴

Koroidal lenfomada en yaygın histopatolojik tanı, düşük dereceli B hücreli non-Hodgkin lenfoma (%27) ve atipik lenfoid infiltrat (%23) bulunurken, bunu ektranodal marjinal zon lenfoma (%18) ve diffüz büyük hücreli lenfoma (%16) izlenmektedir.⁸

Tanı

Otofloresans

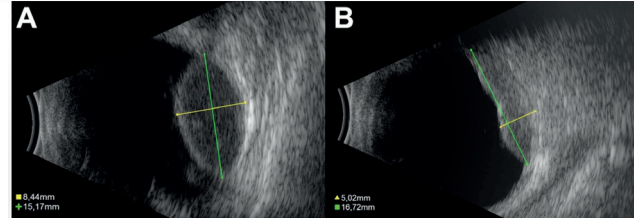
Oftalmoskopik incelemede, KM'nin üzerinde genellikle subretinal sıvı ve tipik olarak dağınık kahverengi pigment yığınları olarak görülen lipofuksin bulunur.³¹⁻³⁴ Otofloresans, lipofuksin birikintilerinin yoğun hiperotofloresans alanları ve subretinal sıvının hiperotofloresansı altında hipootofloresans alanları gösterir.³⁴ Bu bulgular yalnızca tümörün yüzey özelliklerini tanımlamaz, aynı zamanda ilerleyen tümör sınırlarını da gösterebilir.³¹⁻³⁴

Koroidal lenfomalarda otofloresans görüntüleme, papillomaküler demet alanında çok sayıda küçük otofloresan odak alanı gösterebilir.⁸

Ultrasonografi

Ultrasonografi (USG), tümörün boyutlarını ve ekojenitesini belirler ve metastazların diğer göz içi neoplazmalardan, özellikle melanomlardan ayırt edilmesini sağlar. A-taramasında orta ila düşük yansıtıcılık sergileyen ve B-taramasında akustik olarak içi boş olan koroidal melanomların aksine, koroidal metastazların A-taramasında daha yüksek bir yansıtıcılık özelliği vardır ve B-taramasında melanomlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük bir yükseklik-taban oranı ile ekojenite gösterirler.^{4,35,36} KM'de ultrasonografi, A-tarama ile orta-yüksek iç yansıtma ve B-tarama ile orta-yüksek akustik doluluk gösterir. Ortalama bazal çapların 8-9 mm ve ortalama kalınlığın 2-3,5 mm olduğu ve tümörünün en büyük çapının 15 mm'yi geçebileceği bildirilmiştir.^{5,11,37}

Metastazların <0,5'i USG'de "mantar" veya "yaka-düğme" konfigürasyonu gösterebilir.^{4,38} Melanoma sekonder metastazların ortalama kalınlığı 1 mm, meme kanserine sekonder olanların 2 mm, akciğer ve prostat kanserine sekonder olanların 3 mm ve gastrointestinal ve böbrek kanserine sekonder olanların 4 mm olacak şekilde, kalınlık metastazların kaynağı ile ilişkili olma eğilimindedir.⁴ (Şekil 1)



Şekil 1: Ultrasonografide koroid özelliklerindeki, koroidal melanom (A) ve koroidal metastazlar (B) arasındaki farklılıklar. Ultrasonografide koroidal metastazların özellikleri daha yüksek refleksivite ve daha düşük yükseklik-taban oranıdır.

Ultrasonografi, KL şüphesi olan gözlerde muhtemelen en yararlı noninvaziv tanı aracıdır. B-taramada, koroidin akustik olarak içi boş kalınlaşması sık görülür. Ayrıca, incelenen gözlerin yaklaşık yarısında, B-tarama ultrasonografide posterior epibulber fokal akustik olarak içi boş alanları görülür. Bu 2 özelliğin kombinasyonu; benzer USG görünümü ekstraoküler yayımlı diffüz koroidal melanom içeren gözlerde de görülebilmeye rağmen KL'yi düşündürür.^{23,25,39}

Fundus Flöresean Anjiyografi

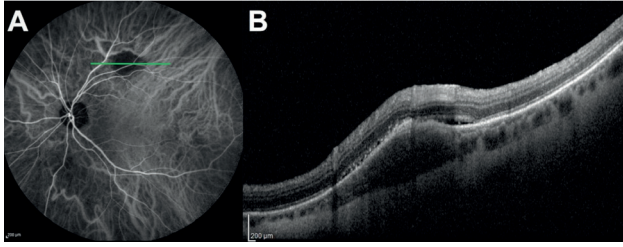
Koroidal metastazların flöresan anjiyografi (FFA) özellikleri, arteriyel faz ve erken venöz faz sırasında hipofloresans ve geç venöz fazda genellikle koroidal hemanjiyom veya melanomdan, daha geç görülen kalıcı noktasal sızıntı ile ilişkili hiperfloresansdır.^{5,21,40} KM, ayrıca melanom ile karşılaştırıldığında melanom vakalarının %16'sında görülen tümör sınırında kesin bir sızıntı ile dilate retinal kapillerler KM'nin %73'ünde görülür.⁴¹

Koroidal lenfomada FFA'da arka kutupta hafif diffüz artmış koroid hiperfloresansı ve lineer korioretinal kıvrımlara bağlı hipofloresans görülür.¹⁴

Optik Koherens Tomografi

Optik koherens tomografide en göze çarpan özellik, USG'de görünüşte pürüzsüz bir yüzeye rağmen, lezyonun düzensiz veya engebeli ön yüzeyidir. Bu özellik, koroidal nevüsün veya koroidal melanomun pürüzsüz yüzey görüntüsünden farklıdır ve KM'yi belirlemeye yardımcı olabilir. EDI-OKT ayrıca funduskopi ile sıklıkla belirgin olan mikro-metastazların saptanmasına da olanak tanır.⁴²

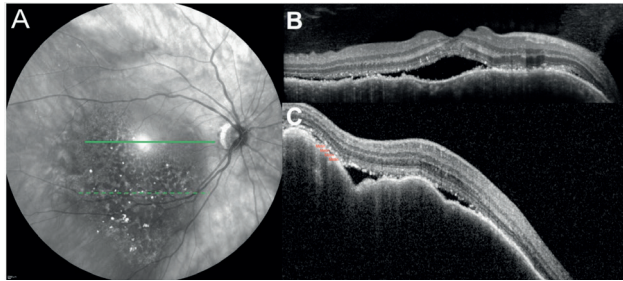
Koroidal metastazlar ile sıklıkla ilişkilendirilen diğer bir işaret SRS'dir. Bu, vakaların %67-95'inde bulunur ve çoğunlukla SRS içinde hiper-yansıtıcı noktalar bulunur.^{11,42,43} Bu noktaların, KM'ye eşlik eden ve uzun süredir devam eden SRS'de fotoreseptör dış segmentlerinin dökülmesi ile oluştuğu düşünülmektedir.¹¹ (Şekil 2)



Şekil 2: Koroidal metastazların optik koherens tomografi (OKT) ile saptanması. A. İndosiyanin yeşili anjiyografide (ICG) hipofloresan bir odak; B. ICG'deki yeşil çizgiye karşılık gelen B-scan OKT: sub-retinal sıvıyı komşu yaklaşık 600 µm'lik hiporeflektif koroidal kitle.

Metastatik tümörlerin diğer OKT özellikleri arasında fotoreseptörlerde tüysü görüntü, elipsoid bölgenin bozuklukları, RPE değişiklikleri (atrofi veya hiperplazi) ve koryokapillaris sıkışması yer alır.¹¹ KM'de belirtilen OKT özelliklerinin çeşitliliğine rağmen, özelliklerde primer kanser tipine göre herhangi bir fark tespit edilememiştir.

OKT ayrıca koroidal lezyonların tedavi sonrası takibinde, özellikle kalınlık, SRS miktarı, tüysü fotoreseptör görünümündeki değişiklikleri izlemek için yararlıdır. Metastatik tümör aktivitesini kaybettikçe tümörün iç optik yansıtıcılığı artar, bu da fibrotik doku içeriğindeki artışla koreledir.¹¹ (Şekil 3) (Tablo 2)



Şekil 3: Koroid metastazlarının optik koherens tomografi (OKT) özellikleri. A. İnfrared (İR) görüntüleme; B. İR üzerindeki yeşil çizgiye karşılık gelen B-scan OKT; C. İR üzerindeki yeşil noktali çizgiye karşılık gelen B-scan OKT. Metastatik tümör koryokapillarisin incilmesi ile birlikte düşük iç yansıtımlı bir kitle olarak görünür. Tümörün ön yüzeyi, retina pigment epiteli değişiklikleri ile ilişkili tipik bir topaklı engebeli şekil gösterir. "Tüylü" fotoreseptörlerle elipsoid bölgede değişiklik ve şiş subretinal sıvı vardır.

Tablo 2: Koroidal metastazda optik koherens tomografi bulguları ^{11,42,43}

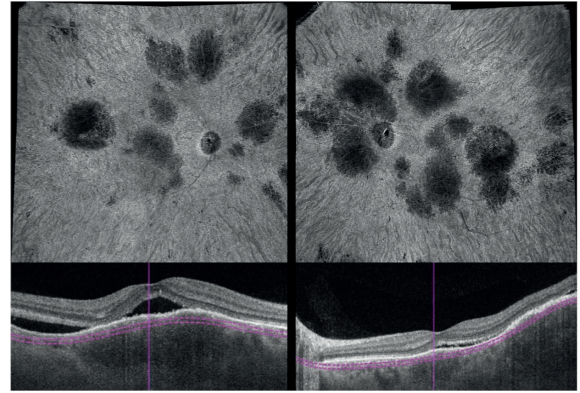
	Görülme sıklığı (%)
Düzensiz engebeli	64-81
Tüysü fotoreseptörler	79
Subretinal sıvı	67-95
Elipsoid zon düzensizliği	27-57
Düşük iç yansıtma	71
RPE değişiklikleri (atrofi hiperplazi)	43-80
Koryokapillaris basısı	93-100

RPE: Retinal pigment epiteli

Shields ve ark.⁴⁴ 14 gözde koroidal lenfomanın OKT özelliklerini, okyanus yüzeyi ile karşılaştırarak belirlediler. Sakin, hafif dalgalı veya dalgalı (deniz tutması-seasick) Yüzeysel lenfoma infiltrasyonunda (ortalama: 1,7 mm) koroid yüzeyi 'sakin', orta infiltrasyonda (ortalama: 2,8 mm) 'hafif dalgalı' ve derin infiltrasyonda (ortalama: 4,1 mm) 'dalgalı' olarak değerlendirildi.

Optik Koherens Tomografi Anjiyografi

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), tümörleri ayırt etmeye yardımcı olabilir, KM'de OKTA'da lezyon seviyesinde akımın olmaması ve dış retinal tabakalarda patolojik kan akışı yokluğu tespit edilir. Koroidal melanom, hemanjiyom ve osteomda ise yoğun, düzensiz bir damar ağı bulunur ve tümörün içinde ve hatta dış nükleer tabakada akımda artış görülür.⁴⁵ Bu, USG'de tespit edilen KM'deki hipervaskülarite bulgularıyla çelişkili görünmektedir,⁴⁶ ancak akım yokluğu, RPE'nin altta yatan tümör neovaskülarizasyonu üzerindeki maskeleye etkisiyle veya tümör içindeki hızlı akım nedeniyle arınma (washout) ile açıklanabilir.^{47,48} (Şekil 4)



Şekil 4: Koroid metastazlarının swept source optik koherens tomografi-anjiyografisi (OKTA). Koroidin OKTA'sı, bitişik koroidde kıyasla tümör içinde göreceli bir akım eksikliği gösterir.

Manyetik Rezonans

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) genellikle T1 ağırlıklı görüntülerde izointens ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens görünen iyi sınırlı bir koroidal kitle gösterir.^{49,50} Bununla birlikte, De Potter ve ark. MRG'de farklı bir metastaz bildirmişlerdir. MRG'de lezyon optik sinir tutulumu olan bir koroidal melanom ile uyumlu, ince, yaygın bir koroidal kitle olarak tespit edilmiştir. Lezyon T1'de hiperintens, T2'de hipointens olarak bulundu. Enükleasyon sonrası patoloji, kitlenin müsin salgılayan bir adenokarsinom olduğunu ortaya çıkardı.⁵¹ Konvansiyonel MRG'nin çözünürlüğü, göz söz konusu olduğunda, göz kırpması ve göz hareketlerinden aynı zamanda hava-kornea arayüzündeki alan homojensizliği nedeniyle sınırlıdır. Yüksek çözünürlüklü MRI hareket artefaktlarını sınırlar. Arayüz artefaktları, göz kapaklarına ıslatılmış bir gazlı bez uygulanarak sınırlandırılır.^{52,53}

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Primer kaynağın bilinmediği veya bulguların yetersiz olduğu durumlarda, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), kitlenin primer lezyon metastaz ayrımı için sitolojik kanıtı sağlayabilir.^{54,55} Retina dekolmanı olmayan arka segment lezyonlarında pars plana ve transvitreal yaklaşımla biyopsi alınırken, retina dekolmanı varlığında transskleral ekvatoryal yaklaşım gerekir.⁵⁵

Koroidal metastazlar için biyopsi, yalnızca tanı koyma olasılığı yüksek olduğunda yapılmalıdır ve bu, özellikle İİAB için büyük ölçüde tümör kalınlığına göre belirlenir. İİAB ile başarılı tanı oranı ile lezyonların kalınlığı arasında güçlü bir korelasyon vardır. Kalınlığı 1.5-3 mm olan tümörlerin yaklaşık üçte ikisinde yeterli aspirasyon elde edildiği dikkat çekmektedir.⁵⁶ Genel olarak, İİAB'nin kalınlığı > 3 mm olan lezyonlarda yararlı bilgiler vermesi beklenebilir, ancak 2 mm'den ince lezyonlarda güvenilir değildir.⁵⁷ Transvitreal biyopsi için kalınlık sınırı tespit edilmemiştir.⁵⁸

Koroidal lenfoid proliferasyonun ön veya arka epibulbar uzantısı, histopatolojik, immünohistokimyasal ve akım sitometri değerlendirmesi için ideal doku kaynakları sağlar.^{39,59} Şiddetli ön kamara reaksiyonu olan gözlerde, ön kamara parantezi sitopatolojik değerlendirme için başarıyla kullanılmıştır.^{60,61} Ekstraoküler yayılım veya ön kamara tutulumu olmadığında, koroidal infiltrat biyopsisi doğru tanıyı koyabilir. Bazı araştırmacılar koroidin transvitreal veya direkt transskleral iğne biyopsisini kullanmış olsa da^{62,63} diğer araştırmacılar koroid infiltratından bir örnek almak için vitrektomi tekniklerini kullanmışlardır.^{7,64} Malign hücrelerin tanımlanması genellikle zordur ve deneyimli bir sitopatolog doğru tanıyı koymada çok önemlidir. Ayrıca uygun örnek alımındaki zorluklar ve lenfolitik etki gösteren kortikosteroidlerin kullanımı vitreus örneklerinde tümör hücrelerinin saptanmasını azaltmaktadır.^{7,64}

Tedavi

Koroidal metastazların tedavisi hastanın sistemik durumu, koroid tümörlerinin sayısına, lokalizasyonuna ve lateraliyesine bağlıdır. Sistemik durumu kötü olan hastalarda gözlem tercih edilir; metastazlar multifokal ve bilateral ise sistemik kemoterapi, immünoterapi, hormon tedavisi veya tüm göz radyoterapisi; soliter metastaz için plak radyoterapisi, transpupiller radyoterapi veya fotodinamik terapi (PDT); ve görme beklentisi olmayan ağır gözler için enükleasyon seçenekleri mevcuttur.

Koroidal lenfomalar için tedavi modaliteleri gözlem, doksiklin, steroid (topikal, perioküler, oral), sistemik rituksimab, sistemik kemoterapi ve eksternal radyoterapi olarak

sıralanabilir. Santral sinir sistemi tutulumu yokluğunda tedavi tartışmalıdır.^{65,66} Kombine sistemik ve radyoterapi tedavisi sağkalım süresini uzatmak için önerilmiştir. Palyatif lokal tedavi, profilaktik sistemik tedavi verilmemişse tercih edilebilir. Lokal tedavi tek başına prognozu değiştirmemektedir.^{67,68}

Sistemik Tedavi

Bilateral, multifokal KM olan hastalarda sistemik kemoterapi, immünoterapi veya hormon tedavisi tercih edilen tedavi stratejisidir. İlaç seçimi primer kanserin türüne bağlıdır. Koryokapillarisin delikli endotel yapısı, etkili tümör kontrolü sağlamak için ilaçların koroidal tümörlere girmesine izin verir.⁴

Meme karsinomlarından kaynaklanan KM'nin yaklaşık %80'ini östrojen veya progesteron reseptörlerini eksprese eder, bu da östrojen reseptörü modülatörleri (örn. tamoksifen) ve aromataz inhibitörleri ile tedaviyi etkili kılar.^{69,70} Hormon reseptörü bulunan meme karsinomları daha iyi sistemik prognoz ve aynı zamanda daha yüksek koroidal tutulum oranıyla ilişkilidir.⁷¹ İlginç bir şekilde, bu tür vakaların çoğunluğu hormonal monoterapiye iyi bir oküler yanıt vermiştir. Manquez ve ark.⁷⁰ ortalama 20 aylık takip süresi boyunca aromataz tedavisi ile tedavi edilen hormon reseptörü pozitif meme kanserli 17 hastanın 10'unda tümörde gerileme gösterdi. Shah ve ark.¹² sadece kemoterapi ile tedavi edilen akciğer kanserli 22 hastayı bildirmişlerdir. Bunların arasında vakaların %68'inde KM gerilemesi bulunurken, yalnızca gözlemlenilen 15 gözün sadece %20'sinde gerileme göstermiştir.

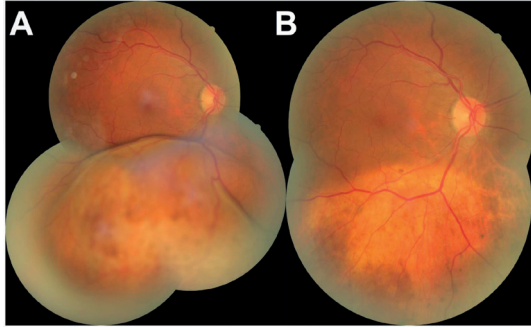
Koroidal lenfomada, sadece oküler hastalığı olan ve kemoterapi ve/veya radyoterapi ile tedavi edilen 17 hasta oküler semptomların başlamasından sonra ortalama 60 ay yaşarken, SSS tutulumu ortaya çıktıktan sonra tedaviye başlanan 14 hastanın 35 ay yaşadığı saptanmıştır. Grimm ve ark.⁶⁸ yaptığı bir çalışmada Sekonder KL olan 79 hasta oküler irradyasyon ve 22 hasta intravitreal metotreksat ile tedavi edilmiştir. Oküler tedavi hastalığın progresyonunu yavaşlatsa da sağkalım süresini arttırmamaktadır ve oküler hastalığın tekrar etmesini engellememektedir.⁷²

Eksternal Radyoterapi

Eksternal ışın radyoterapi (ERT) 40-60 Gy dozunda hastaların %85-93'ünde tümör gerilemesine, gözlerin %56'sında görmede düzelme veya stabilizasyona neden olur. Prognoza bağlı olarak radyoterapinin amacı sadece tümör büyümesini kontrol etmek değil, aynı zamanda makulayı ve optik diski koruyarak uzun vadede görüşü korumaktır. Mümkün olduğunda, ön kamara ışınlama alanının dışında tutulur.^{21,73} ERT uygulaması, sağkalım beklentisi az olan kritik hastalarda elverişsizdir ve pratik değildir. Radyasyona bağlı komplikas-

yonlar arasında katarakt (%7), radyasyon retinopatisi (%3), maruz kalma keratopatisi (%3), optik nöropati (%2) ve iris neovaskülarizasyonu (%2) yer alır.⁷³ (Şekil 5)

Koroidal lenfomada, Uluslararası Primer Santral Sinir sistemi Lenoması Çalışma grubu sadece oküler hastalık varlığında lokal olarak intravitreal kemoterapi veya ışınlama ERT kullanılmasını önerirken İngiliz Nöro-onkoloji Topluluğu tarafından eşlik eden hastalığı olan veya sadece oküler hastalığı olan hastalarda yüksek doz metotreksat ile birlikte her iki göz ERT önerilmektedir.^{67,68}



Şekil 5: Akciğer kanserine bağlı oluşan koroid metastazları için sistemik tedavinin başlatılmasını takiben uygulanan eksternal ışın radyoterapisi (ERT). A. Tedavi öncesi kitleyi gösteren fundus fotoğrafı. B. 30 Gray dozunda uygulanan ERT'den 4 ay sonra tümörde oluşan atrofik değişiklikleri gösteren fundus fotoğrafı. Görme keskinliği 0,8'den 1,0'a yükseldi.

Gama Knife Radyoterapi

Gama knife radyocerrahisi (GKR), KM'nin yanı sıra uveal melanomların tedavisinde kullanılmıştır.⁵⁴ Bu teknikle çoklu gama ışınları lezyona odaklanır ve genellikle 10 gün boyunca uygulanan ortalama 30 Gy doz gerektirir. GKR'nin koroid metastazlarındaki başarısını gösteren çalışmalar vardır ve 57 gözden oluşan daha büyük çalışma, ortalama 7 aylık bir takip süresi boyunca Grade 1 lezyonlarda %100 kontrol ve genel olarak tüm koroidal metastazlarda %63 tedaviye yanıtı göstermektedir.^{74,75}

Proton Işın Tedavisi

Proton ışın tedavisi (PIT), GKR'ye kıyasla daha odaklanmış ışınlamaya izin verir, çünkü protonlar ışın yoluyla iletilir ve içerdikleri enerji miktarına bağlı olarak doku derinliği boyunca hareket ederek yakındaki dokulara daha az saçılır.⁷⁶ Periferik veya radyorezistan tümör vakalarında PIT düşünülmelidir, Tsina ve ark. ortalama 5 aylık takip süresi boyunca PIT ile tedavi edilen gözlerin %84'ünde KM'de gerilediğini ve %14'ünde lezyonun stabil kaldığını; hastaların %47'si görme keskinliğini korunduğunu veya arttırdığını bildirmiştir. Uygulanan ortalama doz, iki tedavi boyunca verilen 28 Gy'dir.³⁷ Komplikasyonlar arasında madarozis (%28), göz kapağı yarıkları (%17), iris neovaskülarizasyonu ve neovasküler glom (%8), katarakt (%11), radyasyon makülopatisi (%19) ve radyasyon papillopatisi (%22) yer almaktadır.^{37,77}

Plak Radyoterapi

Plak radyoterapi, ERT'ye göre daha odaklı, hedefe yönelik radyoterapi sağlayarak iyi tümör kontrolü ve daha az oküler komplikasyon sağlar. Shields ve ark.⁷⁸ KM'si olan 36 hastayı plak radyoterapi ile tedavi etmiş ve ortalama 11 aylık takip süresi boyunca hastaların %100'ünde hızlı regresyon, %94'ünde kalıcı regresyon gözlemlenmiştir. Hastaların %58'inde stabil veya artmış görme keskinliği elde edilmiştir. Ortalama doz tümör tepe noktasına 69 Gy idi ve ortalama 3 gün boyunca uygulanmıştır. Radyasyon retinopatisi ve/veya papillopatisi üç hastada (%8) meydana geldi.⁷⁸ Lim ve Petrovich, plak radyoterapi ile tedavi edilen 5 gözün hepsinde tümör küçülmesini ve subretinal sıvı rezolüsyonunu ve ortalama 10 aylık takip süresi boyunca %60 oranında stabil veya artmış görme keskinliğini gösterdiler. Geç radyasyon komplikasyonları arasında optik sinir atrofisi (%40) ve radyasyon retinopatisi (%20) vardı.^{78,79}

Transpupiller termoterapi

Transpupiller termoterapide (TTT), koroid ve retinal pigment epiteline ısı vermek için diyet lazer kullanılır ve tümör nekrozuna neden olunur. Tekniğin diğer intraoküler tümörlerde kullanılması, KM'nin tedavisine yol açmıştır.^{80,81} Birincil tedavi olarak TTT ile tedavi edilen KM olan 59 gözün yer aldığı bir çalışmada, gözlerin %71'inde gerileme veya büyüme inhibisyonu görülürken, %7'si 15 aylık takip süresi boyunca ilerleme gösterdi.⁸⁰

Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi (PDT), reaktif oksijen molekülü üretimi yoluyla tümör nekrozuna, ayrıca intravasküler tromboza ve ardından verteporfin yoluyla tümör enfarktüsüne neden olur. PDT, yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinal astrositik hamartom, koroidal hemanjiyomlar ve melanomlar dahil olmak üzere birçok oküler durumun tedavisinde kullanılmıştır.⁵⁴ PDT, KM'nin hem birincil hem de ikincil tedavisi olarak başarıyla kullanılmıştır.⁸²⁻⁸⁴ Kaliki ve ark.⁸⁴ 9 hastanın 7'sinde tümör gerilemesi göstermiştir, ortalama 17 aylık takip süresi boyunca biri hariç tüm vakalarda stabil veya artmış görme keskinliği sağlanmıştır.

Fotodinamik terapi, düşük-orta derecede eksüdatif semptomları olan ve kalınlığı 3 mm'den az ve çapı 10 mm'den küçük olan retro-ekvatorial tümörlerin tedavisinde daha etkili gibi görünmektedir. Kullanılan lazerin dalga boyu (689 nm) tüm tümöre nüfuz etmeyeceğinden, çok kalın lezyonlar PDT için uygun olmayabilir. Ayrıca, muhtemelen SRS'nin azalması nedeniyle görme keskinliği PDT'den sonra iyileşiyor gibi görünmektedir.

Ghodosra ve ark.⁹⁰ ayrıca, daha önce veya eşzamanlı kemoterapi almayan agresif multi metastatik hastalığı olan on hastadan birinde PDT tedavisinin başarısızlığını tanımlamıştır. Ancak bu başarısızlıklar, büyük tümör boyutu, kısa takip süresi, adjuvan kemoterapi eksikliği veya hastanın agresif multimetastatik durumu ile açıklanabilir.

Genel klinik etkinlik, özellikle sağkalım oranları genellikle kısa olan ve zaman kazandıran tedaviler arayan hastalar için oldukça ümit vericidir. ERT'nin oküler tümörü tedavi etmesi haftalar sürerken, PDT'nin tek bir günde tedaviye izin vermesi sağkalımı sınırlı olan bu hastaların yaşam kalitesi için arzu edilen bir durumdur. Ayrıca, PBT veya plak brakiterapinin aksine, bu tedavi girişimsel cerrahiye ve ışınlanmanın olası yan etkilerini önler.

İntravitreal Anti-Vegf Enjeksiyonları

İntravitreal antivasküler endotel büyüme faktörü (antiVEGF) enjeksiyonları, neovasküler oküler durumların yönetimini yeniden yönlendirmiştir. Büyüme için metastazların neovaskülarizasyona bağımlı olması nedeniyle, anjiyogenezi önlemek için intravitreal bevacizumab ve ranibizumab kullanımı etkili bir tedavi yöntemidir.⁸⁵⁻⁸⁷ Meme, akciğer metastazlarında ve kolorektal kansinomlarda, primer tedavi olarak sistemik antiVEGF enjeksiyonları ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Enjeksiyonlar tipik olarak tümör yanıtına bağlı olarak her 1-3 ayda bir verilir ve 4-22 ay arasında değişen bir takip süresinde gerileme kaydedilir.^{88,89}

İntravitreal anti-VEGF, konvansiyonel kemoterapi veya radyasyon terapisinden çok daha az invaziv olduğundan, hastaların hem klinik sonuçları hem de yaşam kalitesi açısından umut verici sonuçlar göstermektedir. Sistemik kemoterapi ile birleştirildiğinde, çoğu vakada KM'nin lokal olarak kontrol altına alınmasına izin vererek, genellikle hem tümörün hem de

eksüdatif retina dekolmanının tamamen gerilemesine sebep olmuştur. İlginç bir şekilde, intravitreal enjeksiyondan sonra FFA, tümör yatağında belirgin bir vaskülarite ve sızıntı azalması gösterir, bu da tümör neovasküler damarların üzerinde bir antianjiyojenik ve antipermeabilite etkisi olduğunu düşündürür.^{90,91}

Sonuç

Koroidal metastazlar, erişkin popülasyonda en sık görülen intraoküler malignitedir. KM sıklıkla yaygın hastalığın sonraki aşamalarında ortaya çıkar ve kötü prognostik bir işaret olarak kabul edilir. Kanser hastaları için daha uzun sağkalım oranlarına yol açan mevcut tedavilerle, metastazlar daha yaygın hale gelme potansiyeline sahiptir. Bu lezyonların etkin kontrolü zorunludur. Sistemik kemoterapi bazı olgularda tümör kontrolünü sağlarken, görme kaybına neden olan veya sistemik tedaviye yanıt vermeyen tümörlerde lokal tedavi önerilir.

Koroidal lenfomalar oldukça değişken klinik belirtilere sahip nadir malignitelerdir; bu nedenle ayırıcı tanı oldukça zordur. Sinsi başlangıçlı olması, üveitleri taklit etmesi ve başlangıçta steroid tedavisine kısmi yanıt göstermesi nedeniyle gecikmiş tanı sıklıdır. (Tablo 3) Bu hastalarda hastalık sıklıkla klinik olarak sebebi bilinmeyen kronik üveit ve vitrit ile maskelenebilir. Erken teşhis için ilk adım klinik şüphedir. Şüphelenilirse multimodal görüntüleme yöntemleri ile tanıyı destekleyen karakteristik bulgular saptanabilir.

Tablo 3: Koroidal lenfoma: progresyon özeti⁸

Özellikler	Tüm gruplar	Primer	Sekonder
Oküler tutulum	N=51 göz	N=34 göz	N=17 göz
Ort. Oküler takip süresi (ay)	27 (17)	35 (28)	11 (6)
KL son durumu			
Stabil	13 (25)	7 (21)	6 (35)
Yeni/artmış	2 (4)	0 (0)	2 (12)
Kısmi gerileme	13 (25)	12 (35)	1 (6)
Tam gerileme	3 (45)	15 (44)	8 (47)
Görme keskinliği			
20/20-20/40	24 (47)	14 (41)	10 (59)
20/50-20/150	14 (27)	14 (41)	3 (18)
≤20/200	13 (25)	6 (18)	4 (24)
Görme keskinliği değişimi			
Artmış (> 1 sıra)	14 (23)	9 (26)	5 (29)
Stabil (< ± 1 sıra)	20 (40)	12 (35)	8 (47)
Azalma (> 1 sıra)	17 (38)	13 (38)	4 (24)
Son sistemik durum	N=51 hasta	N=33 hasta	N=18 hasta
Ort. sistemik takip süresi (ay)	37 (19)	50 (35)	14 (9)
Takip esnasında yeni sistemik lenfoma	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Son sistemik durum			
Hayatta, sistemik lenfoması yok	33 (65)	33 (100)	0 (0)
Hayatta, sistemik lenfoma gerilemiş	6 (12)	0 (0)	6 (33)
Hayatta; sistemik lenfoma tedavisi devam ediyor	4 (8)	0 (0)	4 (22)
Ölü, sistemik lenfoma sebebi ile	6 (12)	0 (0)	6 (33)
Ölü, diğer sebeplerden	2 (4)	0 (0)	2 (11)

KL: Koroidal lenfoma

Finansal Beyan

Yazarların herhangi bir finansal ilintisi bulunmamaktadır.

Kaynaklar

- Bloch RS, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol.* 1971;85(6):673–5.
- Nelson CC, Hertzberg BS, Klintworth GK. A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am J Ophthalmol.* 1983;95(6):788–93.
- Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol* 1974;92(4):276–86.
- Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104(8):1265–76.
- Konstantinidis L, Rospond-Kubiak I, Zeolite I, Heimann H, Groenewald C, Coupland SE, et al. Management of patients with uveal metastases at the Liverpool Ocular Oncology Centre. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(1):92–98.
- Aronow ME, Portell CA, Sweetenham JW, Singh AD. Uveal lymphoma: clinical features, diagnostic studies, treatment selection, and outcomes. *Ophthalmology.* 2014;121(1):334–341.
- Coupland SE, Jousen A, Anastassiou G, Stein H. Diagnosis of a primary uveal extranodal marginal zone B-cell lymphoma by chorioretinal biopsy: case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(5):482–486.
- Mashayekhi A, Shukla SY, Shields JA, Shields CL. Choroidal lymphoma: clinical features and association with systemic lymphoma. *Ophthalmology.* 2014;121(1):342–351.
- Kreusel KM, Bechrakis NE, Wiegel T, Krause L, Foerster MH. Incidence and clinical characteristics of symptomatic choroidal metastasis from lung cancer. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(5):515–9.
- Wiegel T, Kreusel KM, Bornfeld N, Bottke D, Stange M, Foerster MH, et al. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(10):1159–61.
- Demirci H, Shields CL, Chao AN, Shields JA. Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(2):264–71.
- Shah SU, Mashayekhi A, Shields CL, Walia HS, Hubbard GB 3rd, Zhang J, et al. Uveal metastasis from lung cancer: Clinical features, treatment, and outcome in 194 patients. *Ophthalmology.* 2014;121(1):352–7.
- Harbour JW, DePotter P, Shields CL, Shields JA. Uveal metastasis from carcinoid tumor. Clinical observations in nine cases. *Ophthalmology.* 1994;101(6):1084–90.
- Mashayekhi A, Shukla SY, Shields JA, Shields CL. Choroidal lymphoma: clinical features and association with systemic lymphoma. *Ophthalmology.* 2014;121(1):342–351.
- Freedman MI, Folk JC. Metastatic tumors to the eye and orbit. Patient survival and clinical characteristics. *Arch. Ophthalmol.* 1987;105(9):1215–1219.
- Haimovici R, Gragoudas ES, Gregor Z, Pesavento RD, Mieler WF, Duker JS. Choroidal metastases from renal cell carcinoma. *Ophthalmology.* 1997;104(7):1152–1158.
- Kindermann WR, Shields JA, Eiferman RA, Stephens RF, Hirsch SE. Metastatic renal cell carcinoma to the eye and adnexae: a report of three cases and review of the literature. *Ophthalmology.* 1981;88(12):1347–1350.
- Ramaesh K, Marshall JW, Wharton SB, Dhillon B. Intraocular metastases of cutaneous malignant melanoma: a case report and review of the literature. *Eye Lond.* 1999;13(2):247–250.
- de Bustros S, Augsburger JJ, Shields JA, Shakin EP, Pryor CC. Intraocular metastases from cutaneous malignant melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 1985;103(7):937–940.
- Jardel P, Sauerwein W, Olivier T, Bensoussan E, Maschi C, Lanza F, et al. Management of choroidal metastases. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(10):1119–1128.
- Rudoler SB, Shields CL, Corn BW, De Potter P, Hyslop T, Curran WJ, et al. Functional vision is improved in the majority of patients treated with external-beam radiotherapy for choroid metastases: a multivariate analysis of 188 patients. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):1244–1251.
- Mewis L, Young SE. Breast carcinoma metastatic to the choroid. Analysis of 67 patients. *Ophthalmology* 1982;89(2):147–151.
- Jakobiec FA, Sacks E, Kronish JW, Weiss T, Smith M. Multifocal static creamy choroidal infiltrates. An early sign of lymphoid neoplasia. *Ophthalmology.* 1987;94(4):397–406.
- Ciulla TA, Bains RA, Jakobiec FA, Topping TM, Gragoudas ES. Uveal lymphoid neoplasia: a clinical-pathologic correlation and review of the early form. *Surv Ophthalmol.* 1997;41(6):467–76.
- Grossniklaus HE, Martin DF, Avery R, Shields JA, Shields CL, Kuo IC, et al. Uveal lymphoid infiltration. Report of four cases and clinicopathologic review. *Ophthalmology.* 1998;105(7):1265–73.
- Cheung MK, Martin DF, Chan CC, Callanan DG, Cowan CL, Nussenblatt RB. Diagnosis of reactive lymphoid hyperplasia by chorioretinal biopsy. *Am J Ophthalmol.* 1994;118(4):457–62.
- Gass JD, Weleber RG, Johnson DR. Non-Hodgkin's lymphoma causing fundus picture simulating fundus flavimaculatus. *Retina.* 1987;7(4):209–14.
- Wiegel T, Kreusel KM, Bornfeld N, Bottke D, Stange M, Foerster MH, et al. Frequency of asymptomatic choroidal metastasis in patients with disseminated breast cancer: Results of a prospective screening programme. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(10):1159–61.
- Merrill CF, Kaufman DI, Dimitrov NV. Breast cancer metastatic to the eye is a common entity. *Cancer.* 1991;68(3):623–7.
- Eagle RC Jr, Ehya H, Shields JA, Shields CL. Choroidal metastasis as the initial manifestation of a pigmented neuroendocrine tumor. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(6):841–5.
- Ishida T, Ohno-Matsui K, Kaneko Y, Tobita H, Hayashi K, Shimada N, et al. Autofluorescence of metastatic choroidal tumor. *Int Ophthalmol.* 2009;29(4):309–13.
- Collet LC, Pulido JS, Gündüz K, Diago T, McCannel C, Blodi C, et al. Fundus autofluorescence in choroidal metastatic lesions: A pilot study. *Retina.* 2008;28(9):1251–6.
- Natesh S, Chin KJ, Finger PT. Choroidal metastases fundus autofluorescence imaging: Correlation to clinical, OCT, and fluorescein angiographic findings. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2010;41(4):406–12.
- Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumours. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(3):222–32.

35. Sobottka B, Kreissig I. Ultrasonography of metastases and melanomas of the choroid. *Curr Opin Ophthalmol*. 1999;10(3):164-7.
36. Verbeek AM. Differential diagnosis of intraocular neoplasms with ultrasonography. *Ultrasound Med Biol*. 1985;11(1):163-70.
37. Tsina EK, Lane AM, Zacks DN, Munzenrider JE, Collier JM, Gragoudas ES. Treatment of metastatic tumors of the choroid with proton beam irradiation. *Ophthalmology*. 2005;112(2):337-43.
38. Ward SD, Byrne BJ, Kincaid MC, Mann ES. Ultrasonographic evidence of a mushroom-shaped choroidal metastasis. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(5):681-2.
39. Neudorfer M, Kessler A, Anteby I, Goldenberg D, Barak A. Co-existence of intraocular and orbital lymphoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(6):754-61.
40. d'Abbadie I, Arriagada R, Spielmann M, Lê MG. Choroid metastases: clinical features and treatments in 123 patients. *Cancer*. 2003;98(6):1232-8.
41. Li L, Wang WJ, Chen RJ, Qian J, Luo CQ, Zhang YJ, et al. Fundus fluorescein angiography in metastatic choroidal carcinomas and differentiating metastatic choroidal carcinomas from primary choroidal melanomas. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2011;47(1):27-34.
42. Al-Dahmash SA, Shields CL, Kaliki S, Johnson T, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of choroidal metastasis in 14 eyes. *Retina*. 2014;34(8):1588-1593.
43. Vishnevskia-Dai V, Zur D, Yaacobi S, Moroz I, Newman H, Neudorfer. Optical coherence tomography: an adjunctive tool for differentiating between choroidal melanoma and metastasis. *J Ophthalmol*. 2016;(6):9803547.
44. Shields CL, Arepalli S, Pellegrini M, Mashayekhi A, Shields JA. Choroidal lymphoma shows calm, rippled, or undulating topography on enhanced depth imaging optical coherence tomography in 14 eyes. *Retina*. 2014;34(7):1347-53.
45. Cennamo G, Romano MR, Breve MA, Velotti N, Reibaldi M, de Crecchio G. Evaluation of choroidal tumors with optical coherence tomography: enhanced depth imaging and OCT-angiography features. *Eye Lond*. 2017;31(6):906-915.
46. Neudorfer M, Weinberg A, Loewenstein A, Barak A. Differential optical density of subretinal spaces. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):3104-3110.
47. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed N. Image artifacts in optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2163-2180.
48. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016;44(5):388-399.
49. Shields CL, Say EA, Stanciu NA, Bianciotto C, Danzig CJ, Shields JA. Cavitary choroidal metastasis from lung neuroendocrine tumor: Report of 3 cases. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(1):102-4.
50. Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, Hershey BL, Eagle R Jr, Haskin ME. Intraocular tumors: Evaluation with MR imaging. *Radiology*. 1988;168(3):773-9.
51. De Potter P, Shields JA, Shields CL, Yannuzzi LA, Fisher YE, Rao VM. Unusual MRI findings in metastatic carcinoma to the choroid and optic nerve: A case report. *Int Ophthalmol*. 1992;16(1):39-44.
52. Atlas SW, Grossman RI, Savino PJ, Sergott RC, Schatz NJ, Bosley TM, et al. Surface-coil MR of orbital pseudotumor. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;148(4):803-808.
53. Bert RJ, Patz S, Ossiani M, Caruthers SD, Jara H, Krejza J, et al. 2006. *High-resolution MR imaging of the human eye Acad Radiol*. 2005;13(3):368-378.
54. Shields JA, Shields CL. Metastatic tumors to the uvea, retina, and optic disc. In: *Intraocular Tumors. An Atlas and Textbook*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.p.198-227.
55. Shields JA, Shields CL, Ehya H, Eagle RC Jr, De Potter P. Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology*. 1993;(11):100:1677-84.
56. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Schneider S, Yassin RS, Robinson-Smith T, Ehya H, et al. Diagnostic transvitreal fine-needle aspiration biopsy of small melanocytic choroidal tumors in nevus versus melanoma category. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002;100(1):225-232.
57. Eide N, Walaas L. Fine-needle aspiration biopsy and other biopsies in suspected intraocular malignant disease: a review. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(6):588-601.
58. 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;62(5):1405-1411.
59. Chang TS, Byrne SF, Gass JD, Hughes JR, Johnson RN, Murray TG. Echographic findings in benign reactive lymphoid hyperplasia of the choroid. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(6):669-75.
60. Ozcan AA, Paydas S, Soylu M, Yavuz S. Bilateral choroidal infiltration from indolent non-Hodgkin's lymphoma: a rapid course with poor prognosis. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(4):615-7.
61. Finger PT, Papp C, Latkany P, Kurli M, Iacob CE. Anterior chamber paracentesis cytology (cytospin technique) for the diagnosis of intraocular lymphoma. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(6):690-2.
62. Sarafzadeh S, Corrêa ZM, Dhamija A, Augsburger JJ, Trichopoulos N. Intraocular lymphoma diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(6):705-10.
63. Fredrick DR, Char DH, Ljung BM, Brinton DA. Solitary intraocular lymphoma as an initial presentation of widespread disease. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(3):395-7.
64. Sen J, Groenewald C, Hiscott PS, Smith PA, Damato BE. Transretinal choroidal tumor biopsy with a 25-gauge vitrector. *Ophthalmology*. 2006;113(6):1028-31.
65. Berenbom A, Davila RM, Lin HS, Harbour JW. Treatment outcomes for primary intraocular lymphoma: implications for external beam radiotherapy. *Eye (Lond)*. 2007;21(9):1198-1201.
66. Stefanovic A, Davis J, Murray T, Markoe A, Lossos IS. Treatment of isolated primary intraocular lymphoma with high-dose methotrexate-based chemotherapy and binocular radiation therapy: a single-institution experience. *Br J Haematol*. 2010;151(1):103-106.
67. Chan CC, Rubenstein JL, Coupland SE, Davis JL, Harbour JW, Johnston PB et al. Primary vitreoretinal lymphoma: a report from an international primary central nervous system lymphoma collaborative group symposium. *Oncologist*. 2011;16(11):1589-1599.
68. Grimm SA, McCannel CA, Omuro AM, Ferreri AJ, Blay JY, Neuwelt EA et al. Primary CNS lymphoma with intraocular involvement: International PCNSL Collaborative Group report. *Neurology*. 2008;71(17):1355-1360.
69. Logani S, Gomez H, Jampol LM. Resolution of choroidal metastasis in breast cancer with high estrogen receptors. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(4):451-2.

70. Manquez ME, Brown MM, Shields CL, Shields JA. Management of choroidal metastases from breast carcinomas using aromatase inhibitors. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17:(3)251-6.
71. Parrozzani R, Frizziero L, Testi I, Miglionico G, Perrini P, Pulze S, et al. Intraocular metastases secondary to breast carcinoma correlates with upregulation of estrogen and progesterone receptor expression in the primary tumor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:(10)3944-3948.
72. Hormigo A, Abrey L, Heinemann MH, DeAngelis LM. Ocular presentation of primary central nervous system lymphoma: diagnosis and treatment. *Br J Haematol*. 2004;126:(2)202-208.
73. Marchini G, Babighian S, Tomazzoli L, Gerosa MA, Nicolato A, Bricolo A, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery of ocular metastases: A case report. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1995;64(Suppl 1):67-71.
74. Ratanatharathorn V, Powers WE, Grimm J, Steverson N, Han I, Ahmad K, et al. Eye metastasis from carcinoma of the breast: Diagnosis, radiation treatment and results. *Cancer Treat Rev*. 1991;18:(4)261-76.
75. Chu FC, Huh SH, Nisce LZ, Simpson LD. Radiation therapy of choroid metastasis from breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2:(3)273-9.
76. Rudoler SB, Corn BW, Shields CL, De Potter P, Hyslop T, Shields JA, et al. External beam irradiation for choroid metastases: Identification of factors predisposing to long-term sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38:(2)251-6.
77. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, Mendenhall WM, Million RR. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: Analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:(4)765-73.
78. Shields CL, Shields JA, DePotter P, Quaranta M, Freire J, Brady LW, et al. Plaque radiotherapy for the management of uveal metastasis. *Arch Ophthalmol* 1997;115:(2)203-9.
79. Lim JI, Petrovich Z. Radioactive plaque therapy for metastatic choroidal carcinoma. *Ophthalmology*. 2000;107:(10)1927-31.
80. Romanowska-Dixon B, Kowal J, Pogrzebielski A, Markiewicz A. Transpupillary thermotherapy (TTT) for intraocular metastases in choroid. *Klin Oczna*. 2011;113:(4-6)132-5.
81. Vianna RN, Pena R, Muralha A, Muralha L, Muranaka E. Transpupillary thermotherapy in the treatment of choroidal metastasis from breast carcinoma. *Int Ophthalmol*. 2004;25:(1)23-6.
82. Harbour JW. Photodynamic therapy for choroidal metastasis from carcinoid tumor. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:(6)1143-5.
83. Isola V, Pece A, Pierro L. Photodynamic therapy with verteporfin of choroidal malignancy from breast cancer. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:(5)885-7.
84. Kaliki S, Shields CL, Al-Dahmash SA, Mashayekhi A, Shields JA. Photodynamic therapy for choroidal metastasis in 8 cases. *Ophthalmology* 2012;119:(6)1218-22.
85. Detorakis ET, Agorogiannis G, Drakonaki EE, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Successful management of choroidal metastasis with intravitreal ranibizumab injections. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2012;43: Online:e47-51.
86. Amselem L, Cervera E, Díaz-Llopis M, Montero J, Garcia-Pous M, Udaondo P, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for choroidal metastasis secondary to breast carcinoma: Short-term follow-up. *Eye (Lond)*. 2007;21:(4)566-7.
87. Lai CL, Fan KS, Lee YH, Chen HC, Fan WH. Intravitreal administration of bevacizumab in the treatment of choroidal metastasis in a patient with erlotinib-failed pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2012;76:(3)496-8.
88. Chen CJ, McCoy AN, Brahmer J, Handa JT. Emerging treatments for choroidal metastases. *Surv Ophthalmol*. 2011;56:(6)511-21.
89. Lin CJ, Li KH, Hwang JF, Chen SN. The effect of intravitreal bevacizumab treatment on choroidal metastasis of colon adenocarcinoma – case report. *Eye (Lond)*. 2010;24:(6)1102-3.
90. Kim SW, Kim MJ, Huh K, Oh J. Complete regression of choroidal metastasis secondary to non-small-cell lung cancer with intravitreal bevacizumab and oral erlotinib combination therapy. *Ophthalmologica*. 2009;223:(6)411-413.
91. Mansour AM, Alameddine R. Intravitreal bevacizumab for consecutive multiple choroidal breast metastatic lesions. *BMJ Case Rep*. 2012:bcr0320126124.



Doç. Dr. Elvan Alper Şengül

1978 yılında Gelibolu'da doğdum. 1996 yılında Gebze Anadolu Lisesi'nden ve 2003 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. İhtisasımı T.C İstanbul Bilim Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 2011 yılında tamamladım. 2018 yılında Göz Hastalıkları Doçenti ünvanını aldım. Halen T.C Demiroğlu Bilim Üniversitesi'nde Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda anabilim dalı başkanı olarak görevime devam etmekteyim. Evli ve bir kız çocuğu babasıyım.