

# Koroidea Melanomunun Tedavisinde Transpupiller Termoterapi

Hayyam Kıratlı (\*), Sevgül Bilgiç (\*\*), Banu Turgut Öztürk (\*\*\*)

## ÖZET

**Amaç:** Koroidea melanomu tedavisinde transpupiller termoterapinin erken sonuçlarının değerlendirilmesi.

**Yöntem:** Koroidea melanomu tanısı alan 25 olguya her biri 1 dakika süreyle 3 mm spot büyüklüğü kullanılarak, ortalama 560 mW gücünde transpupiller termoterapi uygulandı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri, ultrasonografi ile tümör yükseklikleri ve tedavi sonucu ortaya çıkan komplikasyonlar değerlendirildi.

**Bulgular:** Tedavi öncesi tümör yüksekliği ortalama 3.81 mm olan 25 olgunun tedavi sonrası ortalama 3-37 ay takibi yapıldı. Son tümör yüksekliği ortalama 2.78 mm olarak saptandı. 13 olguya 1 seans, 5 olguya 2 seans ve 7 olguya 2'den fazla seans transpupiller termoterapi uygulandı. 4 olguda tümörün ilerleme göstermesi nedeniyle alternatif tedavi yöntemleri uygulandı. Diğer olgularda transpupiller termoterapi ile yeterli tümör kontrolü sağlandı. Görme keskinliği olguların %84'ünde aynı kaldı. Komplikasyon olarak 1 olguda vitreus hemorajisi, 1 olguda pigment dispersiyonu, 1 olguda epiretinal membran gözlendi.

**Tartışma:** Transpupiller termoterapi, küçük ve orta boydaki arka kutup ve orta perifer yerleşimli koroidea melanomlarında kısa dönem sonunda etkili tümör kontrolü sağlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Transpupiller termoterapi, koroidea melanomu

## SUMMARY

### Transpupillary Thermotherapy as a Primary Treatment in Choroidal Melanoma

**Purpose:** To evaluate the early results of transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma.

**Methods:** 25 patients were included into the study. Transpupillary thermotherapy was performed at a mean power of 560 mW, 3 mm spot size each 1 minute duration. Pre- and posttreatment visual acuity, ultrasonographic tumor thickness and complications were evaluated.

**Results:** 25 patients with a mean pretreatment tumor thickness of 3.81 mm were followed between 3-37 months. The mean posttreatment tumor thickness was 2.78 mm. 13 patients received only 1 application, 5 patients received 2 applications and 7 patients received more than 2 applications. Only 4 cases showed progression and required alternative treatment modalities. Visual acuity remained unchanged in %84 of patients. Vitreus hemorrhage (1 patient), pigment

(\*) Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

(\*\*) Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

(\*\*\*) Araş. Görev. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D.

♦ XII. Congress of the European Society of Ophthalmology, İstanbul, 3-7. Haziran 2001'de kısmen sunulmuştur.

dispersion (1 patient), epiretinal membrane formation (1 patient) were observed as complications.

**Conclusion:** Transpupillary thermotherapy is a viable alternative treatment modality with few side effects for selected small and medium size choroidal melanomas located at the posterior pole and midperiphery of the ocular fundus.

**Key Words:** Transpupillary thermotherapy, choroidal melanoma

## GİRİŞ

Koroidea melanomu tedavisinde uzun yıllar boyunca enükleasyon veya tümör boyutlarına bağlı olarak Kobalt-60 plak brakiterapi kullanılmış ve her iki yöntem arasında yaşam prognozu açısından fark olmadığının görülmesi üzerine gözü koruyucu tedavi seçenekleri hem ağırlık kazanmış hem de çeşitlenmiştir. Kobalt-60 yerini İyot-125 ve Rutenyum-106'ya bırakırken yüklü parçacık tedavisi, stereotaktik radyocerrahi, lazer fotokoagülasyon ve yerel rezeksiyon teknikleri de kullanıma girmiştir (1,2).

Sayılan tüm bu yöntemler özellikle arka kutup ve disk komşuluğunda yer alan tümörlerde hem teknik sorunlar çıkarmakta hem de ağır komplikasyonlara yol açtıkları için görmeyi olumsuz etkilemektedirler. Son on yılda önce hayvan tümör modellerinde daha sonra da insan koroidea melanomlarında termoterapinin etkin bir yöntem olduğu anlaşılmış ve kızılaltı diod lazer ile uygulama tekniği geliştirilmiştir (3,4).

Bu çalışmada koroidea melanomu tanısı olarak primer transpupiller termoterapi uygulanan 25 hasta, tümör cevabı ve görme prognozu esas alınarak değerlendirildi.

## YÖNTEM ve GEREÇ

Bu çalışma kapsamında 1997- 2001 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Birimi izleminde olan koroidea melanomu tanısı almış hastalardan primer tedavi olarak transpupiller termoterapi uygulanmış olan 25 olgu prospektif olarak incelenmiştir. Koroidea melanomu tanısı alan hastalardan taban çapı 12 mm veya daha az ve yüksekliği 7 mm'nin altında olan, ekvator aksında yer alan ve tümörde büyüme saptananlar çalışmaya dahil edilmiştir. 3 mm veya daha fazla yükseklikte subretinal mayi, subretinal hemoraji veya tümörün yeterli gözlemini engelleyen medya opasitesi içeren, retina, optik sinir, vitreus ve skleraya yayılım saptanan vakalar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Hastaların tedavi öncesi görme keskinliği, tümör lokalizasyonu ve ultrasonografi ile tespit edilen yüksekliği, transpupiller termoterapi esnasında kullanılan doz,

toplam seans sayısı tespit edildi. Tedavi sonrası ultrasonografik tümör yüksekliği, görme keskinliği, ortaya çıkan komplikasyonlar ve toplam takip süresi değerlendirilerek tedavi öncesi bulgularla karşılaştırıldı.

Hastaların tümüne tedavi öncesinde %10'luk fenilefrin hidroklorid, %1'lik siklopotolat hidroklorid ve %1'lik tropikamid ile pupilla genişletilmesini takiben oksybutrocaine ile topikal anestezi uygulandı. Transpupiller termoterapi için kliniğimizde bulunan 810 nm dalga boylu kızılaltı diod lazer (İris Medical Instruments) panfundoskopik veya Mainster kontakt lensleri aracılığı ile uygulandı. Tümör üzerine 3mm çaplı spotlar 1'er dakika süreyle uygulandı; tedavi dozu ise tümör üzerinde gri-beyaz renk meydana getiren en düşük doz olarak saptandı. Tümör kenarı ve normal koroidea sınırı 1 spot büyüklüğü ile aşıldı. Tümör apeksinin Bruch membranını geçtiği vakalarda önce tümör kaidesine daha sonraki seanslarda tümör nodülüne transpupiller termoterapi yapıldı.

Tedaviyi takiben hastalar 2 ay aralıkla kontrole çağırıldı. Kontrolde görme keskinliği, fundus bulguları değerlendirilen ve ultrasonografi yapılan hastalardan tümörde yeterli gerileme sağlanamayanlara aynı yöntemle ek transpupiller termoterapi uygulandı. Ancak üçüncü ayın sonunda ultrasonografide tümör yüksekliğinde artış ve fundus muayenesinde tedavi sınırları dışına büyüme gösteren hastalara diğer tedavi seçenekleri uygulandı. Yeterli tümör kontrolü sağlanan hastalar ise 3 ay aralıklarla kontrole çağırıldı.

## BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 25 olgunun 13'ü erkek, 12'si kadın olup yaş ortalamaları 57.64 ( 31-79) yıldır.

Olguların tedavi öncesi görme keskinliği Tablo 1'de sunulmuştur. Koroidea melanomunun lokalizasyonu ise 2 olguda nazal kadran, 4 olguda alt kadran, 5 olguda üst kadran, 4 olguda üst temporal kadran, 8 olguda papilla çevresi bölge ve 2 olguda makula temporali olarak saptanmıştır. Bu olguların 13'ünde makulanın da etkilendiği belirlendi. Bunlardan 7'si papilla çevresi bölgede yer alan tümörler, 2'si üst temporal kadranda kalan 4'ü ise üst kadranda bulunan tümörlerdi. 25 olgunun 4'ünde koroidea melanomunun amelanotik olduğu saptandı. Bun-

**Tablo 1.** Koroidea melanomu olgularının transpupiller termoterapi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri

Görme Keskinliği	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası	
	Sayı	%	Sayı	%
< 0.1	6	24	8	32
0.1 - 0.5	9	36	9	36
> 0.5	10	40	8	32

ların 2'sinde indosiyenin yeşil transpupiller termoterapi etkisini artırıcı olarak kullanıldı. Tedavi öncesinde USG ile saptanan tümör yüksekliği ortalama 3.81 mm (2.4 - 6.8 mm) idi.

Çalışma kapsamına alınan hastalara ortalama 1.9 (1-5) seans transpupiller termoterapi uygulandı. İlk seans sonrası kontrolde yeterli cevap sağlanamayan 12 olguya ek tedavi uygulandı. Bunlardan 5'ine 2 seans, 4'üne 3 seans ve 3 olguya 4 seans ve üstü sayıda transpupiller termoterapi uygulandı.

Tedavi parametreleri 3mm spot büyüklüğü, 1 dakika süre ve ortalama 560 mW (350-850 mW) gücü.

Tedavi sonrasında hastaların ortalama 11,32 ay (3-37 ay) takibi yapıldı. 12 olgunun 1 yılın üzerinde takibi yapıldı. İki olgunun koroidea melanomu ile bağlantılı olmayan sistemik hastalıklara bağlı olarak eksitus olduğu belirlendi. Dört olguda tümör ilerleme gösterdiği için plak brakiterapi ve stereotaktik radyocerrahi uygulandı.

Hastaların son kontrollerinde görme keskinlikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Olguların 4'ünde görme keskinliğinin tedavi öncesine göre azaldığı saptandı. Bunlardan birinde yalnız bir sıra azalma olmuş. Bir sıradan fazla azalma saptanan 3 olgudan birinde tedavi sonrası vitreus hemorajisi, 2 olguda ise makulaya ilerleme nedeniyle görme keskinliğinin azaldığı saptandı.

Hastaların son kontrollerinde USG ile yapılan ölçümlerde ortalama tümör yüksekliği 2.78 mm olarak belirlendi. 4 olguda melanomun ortalama 17 ay izlem sonunda tümörün tamamen yassı hale geldiği saptandı. 4 olguda tümörün ilerleme göstermesi nedeniyle plak brakiterapi (1 olgu) ve stereotaktik radyoterapi (3 olgu) uygulandı. Bu olguların tedavi öncesi ortalama tümör yüksekliği 5.8 mm olup, yalnız biri amelanotikti.

Hastaların izleminde toplam 4 olguda komplikasyon saptandı. Bunlar 1 olguda vitreus hemorajisi, 1 olguda pigment dispersiyonu ve 1 olguda kitle üzerinde kalsifikasyon ve 1 olguda epiretinal membran olarak be-

lirlendi. Vitreus hemorajisi saptanan olguda koroidea melanomu disk üzerinde lokalize, 8x8 mm boyutlarında, 3.3 mm yüksekliğinde ve amelanotikti. Melanomdan periferine doğru uzanan korioretinal şant mevcuttu.

İzlem süresi içerisinde olguların hiçbirinde sistemik taramalarda metastazla uyumlu bulgu saptanmadı.

## TARTIŞMA

Transpupiller termoterapi genişletilmiş pupilla aralığından ısının arka segmente ulaştırılması prensibine dayanan bir tedavi yöntemidir. Isı kaynağı olarak kullanılan 810 nm dalga boyundaki kızılötesi ışınlar tümör içinde maksimum 3.9 mm derinliğe kadar nekroza neden olmaktadır. Bir dakika süreyle uygulanan spotlar ile yaklaşık 40 saniyede ortaya çıkan 45-60°C'lik tedavi ısısı tümör dokusunda yetersiz vasküler kanallar nedeniyle normal dokudaki gibi düşürülemede ve sitotoksik etki ile nekroza neden olmaktadır. Tümör damarlarının da tromboza uğraması hem tedavinin etkinliğini arttırmakta hem de kanama eğilimini azaltmaktadır (5).

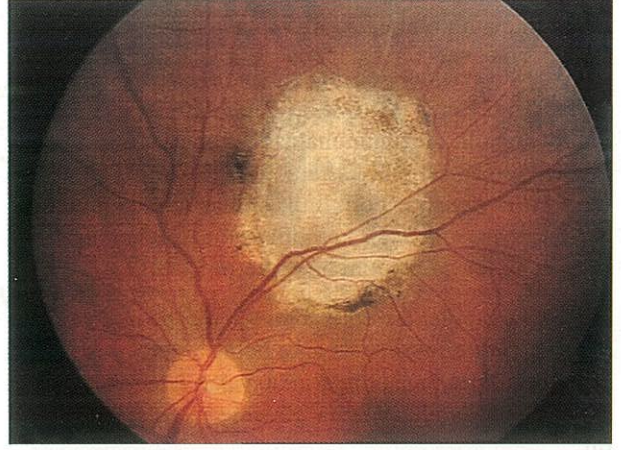
Transpupiller termoterapinin en olumlu yönü doğrudan tümör dokusu üzerine uygulandığı için brakiterapideki gibi çevre dokuların zarar görmemesidir. Bu özellikle jukstapapiller koroidea melanomlarının tedavisinde büyük katkı sağlamaktadır. Laser fotokoagülasyona göre daha derine nüfuz edebilmesi ise daha yüksek tümörlerde uygulama imkanı sağlamaktadır. Poliklinik şartlarında kolaylıkla uygulanabilmesi ve kısa sürede tümörde görülebilir bir küçülme sağlaması nedeniyle tedavi gerektiği kadar tekrarlanabilmektedir. Ancak uygulamanın esnasında tümörün görülebilmesi şart olduğundan ortamdaki kesafetler veya yeterli pupilla dilatasyonu yapılamaması nedeniyle fundusun net değerlendirilemediği veya fazla periferde yerleşmiş olgularda uygulanımı mümkün olmamaktadır. 3 mm'den yüksek subretinal mayi içeren olgularda da ısının çevreye dağılması nedeniyle etkin tedavi sağlanamamaktadır (2).

Hayvan tümör modellerindeki çalışmaları takiben ilk olarak 1995'te Oosterhuis ve ark. ortalama 2.7 mm yüksekliğindeki üç koroidea melanomu vakasında başarılı sonuç bildirmişlerdir (4). Bunu takiben Shields ve arkadaşlarının 17 vakalık serisinde ortalama 3.0 mm'lik tümör yüksekliğindeki arka kutup koroidea melanomlarında transpupiller termoterapi uygulanımı sonucunda tümör yüksekliği 1.7 mm'ye düşmüş ve fovea ve optik diske çok yakın olmalarına rağmen %59'unda görme keskinliğinde düşme saptanmamıştır (6).

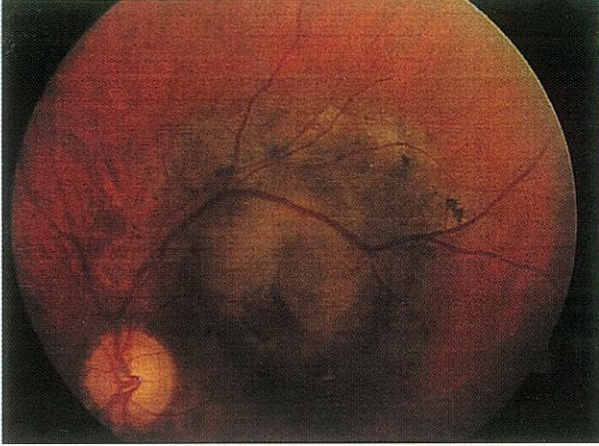
Daha sonra yayınlanan çalışmalarda transpupiller termoterapi ile %93-94 arası tümör kontrol oranı bildi-



**Şekil 1.** Koroidea melanomu hastamızın tedavi öncesi ve sonrası fundus fotoğrafları. Görme keskinliği tedavi öncesinde 0.6 iken 20 aylık takip sonunda tam olarak saptanmıştır.



**Şekil 2.** Koroidea melanomu hastamızın tedavi öncesi ve sonrası fundus fotoğrafları. Hastamızın görme keskinliği tedavi öncesinde ve sonrasında 0.1'in altındadır.



rilmektedir (7,8). Bu oran bizim çalışmamızda %84 olarak saptanmıştır. Ancak tedavi öncesi ortalama tümör yüksekliği Shields ve ark.nın (7) çalışmasında 2.8 mm, Godfrey ve arkadaşlarının (8) çalışmasında 1.79 mm ve Robertson ve ark.nın (9) çalışmasında ise maksimum 3.2 mm olarak belirtilmektedir.

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ortalama tümör yüksekliği ortalama 3.81 mm olarak saptanmıştır ki bu literatürde geçen en yüksek ortalamadır. Tümörde progresyon saptanan 4 olgunun tedavi öncesi ortalama tümör yüksekliğinin 5.8 mm olarak saptandığı gözönüne alınırsa tümör kontrol oranının diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında daha düşük olması açıklanabilir. Shields ve ark.nın çalışmasında tümör yüksekliğinde 1.4 mm olarak saptanan yaklaşık %50'lik azalma (7) bizim çalışmamızda yaklaşık 1.03 mm düzeyindedir. Shields ve ark.nın çalışmasında ortalama seans sayısı 3 olarak bil-

dirilmektedir (7). Çalışmamızda ortalama seans sayısının 1.9 olması da şüphesiz tedavi sonrası tümör yüksekliğinde farklılığa neden olmaktadır.

Görme keskinliğinin Shields ve ark.nın çalışmasında (7) %42 oranında, Godfrey ve ark.nın çalışmasında (8) ise %43 oranında azaldığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda azalma olguların %16 (4/25)'sında saptanmıştır. Bu durumun izlem süresinin kısa olmasından kaynaklandığı düşünülebilir.

Çalışmamızda literatürde belirtilen retinada traksiyon veya hemoraji, makula ödemi, vasküler oklüzyon, disk ödemi gibi komplikasyonların gelişim oranının daha düşük olması nedeniyle görme keskinliğinde azalma oranı da düşük olarak saptanmıştır. Shields ve ark.nın çalışmasında (7) görme keskinliği azalan 42 olguda etiolojinin olguların 25'inde foveaya termoterapi uygulandı, 10'unda retinal vasküler oklüzyon ve 1'inde disk

ödemi olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda olguların 13'ünde makula etkilenmiş olmakla birlikte bu olgularda görme keskinliği zaten 20/200'ün altında olduğundan anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Hasta sayısının ve takip süresinin kısalığına rağmen tedavi sonuçları özellikle küçük tümörlerde oldukça umut vericidir. Gözün muhafaza edilmesi, girişimsel bir yöntem olmaması gibi hastalar için büyük önem taşıyan unsurların yanısıra, poliklinik şartlarında uygulanabilmesi, radyasyona bağlı komplikasyonlarla karşılaşılması bu tedavi yöntemini öne çıkarmaktadır.

Transpupiller termoterapinin henüz uzun dönem takip sonuçları bilinmese de arka kutup ve orta periferdeki küçük koroidea melanomlarında, yakın izlemin mümkün olduğu seçilmiş hastalarda güvenle uygulanabilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Shields JA, Shields CL, Donoso LA: Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 161-95.
2. Shields CL: Transpupillary Thermotherapy for Choroidal Melanoma. In *Ophthalmology Clinics of North America*

Stamper RL ed. Philadelphia. W.B. Saunders comp. 1999 Vol 12 No : 2. 159-66.

3. Journee-de Korver JG, Oosterhuis JA, Kakebeeke-Kemme HM, et al: Transpupillary thermotherapy by infrared irradiation of choroidal melanoma. *Doc Ophthalmol* 1992; 82: 185-91.
4. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, ve ark: Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 315-21.
5. Journee-de Korver JG, Oosterhuis JA, Wolff-Rouendaal D, Kemme H: Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *BJO* 1997;81:234-239.
6. Shields CL, Shields JA, de Potter P, Kheterpal S: Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1996;103:1642-50.
7. Shields CL, Shields JA, Cater J, ve ark: Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1998;105:581-90.
8. Godfrey DG, Waldron RG, Capone A: Transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 1999;128:88-93.
9. Robertson DM, Buettner H, Bennett SR: Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1512-19.