



Uvea Melanomunda Erken Dönem Stereotaktik Radyocerrahi Sonuçlarımız ve Radyasyon Retinopatisi için Risk Faktörleri

Early Results of Stereotactic Radiosurgery in Uveal Melanoma and Risk Factors for Radiation Retinopathy

© Gökçen Özcan*, © Ahmet Kaan Gündüz*, © İbadulla Mirzayev*, © Kaan Oysul**, © Hasan Uysal**

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Medicana Uluslararası Hastane, Radyasyon Onkoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı uvea melanomu olgularında stereotaktik radyocerrahi erken dönem tedavi sonuçlarımızı, tedavinin yan etkileri ve radyasyon retinopatisi için risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: 2014 ile 2019 tarihleri arasında, kliniğimizde uvea melanomu tanısı almış ve tek doz 21 Gy stereotaktik radyocerrahi uygulanmış 36 olgu, retrospektif olarak incelendi. Olguların radyocerrahi öncesi ve tedavi sonrası 3 aylık periyotlarla, en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri, fundoskopik muayene bulguları, tümör taban çapı ve tümör kalınlıkları kaydedildi. Tümörlerin radyoterapiye yanıtı ve görülen yan etkiler tespit edildi.

Bulgular: Tedavi öncesi ortalama tümör taban çapı 10,2 [aralık: 4,0-19,4, standart sapma (SS): $\pm 3,3$] mm x 9,7 [aralık: 4,5-18,0, SS: $\pm 3,3$] mm, kalınlığı 5,1 [aralık: 2,0-11,0, SS: $\pm 2,4$] mm idi. Ortalama izlem süresi 17,2 [aralık: 6,0-48,0, SS: $\pm 10,4$] ay idi. Ortalama görme keskinliği tedavi öncesi logMAR ile 0,5 (SS: $\pm 0,3$), ortalama izlem süresi sonrası ise logMAR ile 0,6 (SS: $\pm 0,3$) idi. Stereotaktik radyocerrahi sonrası en sık görülen yan etki katarakt (%38,9) ve radyasyon retinopatisi (%27,7) gelişimi idi. Tümörün optik diske olan uzaklığı ile radyasyon retinopatisi gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. Göz koruma oranı %83,3 idi.

Sonuç: Kısa dönem sonuçlarımız stereotaktik radyocerrahinin uvea melanomunda göz koruyucu tedaviler içinde değerlendirilebilecek etkin ve sürekli bir yöntem olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Uvea melanomu, stereotaktik radyocerrahi, radyasyon retinopatisi

Abstract

Objectives: To report treatment results and complications of stereotactic radiosurgery in uveal malignant melanoma and to identify risk factors for development of radiation retinopathy.

Materials and Methods: This was a retrospective study of 36 patients diagnosed with uveal melanoma between 2014 and 2019. Best corrected visual acuity, fundoscopic findings, basal tumor diameter and tumor thickness were recorded at baseline and at follow-up visits at 3-month intervals. The response of tumors to stereotactic radiosurgery and complications were determined.

Results: The mean basal diameter of tumor was 10.2 (range: 4.0-19.4, standard deviation [SD]: ± 3.3) mm x 9.7 (range: 4.5-18.0, SD: ± 3.3), tumor thickness was 5.1 (range: 2.0-11.0, ± 2.4) mm at baseline. The mean follow-up period was 17.2 (range: 6-48, SD: ± 10.43) months. The mean visual acuity was 0.5 (SD: ± 0.3) logMAR before treatment and 0.6 (SD: ± 0.3) logMAR after the mean follow-up period. The most common complications after stereotactic radiosurgery were cataract (38.9%) and radiation retinopathy (27.7%). There was a statistically significant relation between radiation retinopathy development and tumor distance from the optic disc ($p=0.04$). The rate of eye salvage was 83.3% in this study.

Conclusion: Our short-term results show stereotactic radiosurgery was an effective and sustained treatment modality among the other eye conservation therapies.

Keywords: Uveal melanoma, stereotactic radiosurgery, radiation retinopathy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gökçen Özcan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 720 40 68 E-posta: drgokcencondu@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-2616-5941

Geliş Tarihi/Received: 01.05.2019 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.11.2019

Cite this article as: Özcan G, Gündüz AK, Mirzayev İ, Oysul K, Uysal H. Early Results of Stereotactic Radiosurgery in Uveal Melanoma and Risk Factors for Radiation Retinopathy. Turk J Ophthalmol. 2020;50:156-162

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Erişkinlerde en sık görülen primer göz içi tümörü uvea melanomudur. Uvea melanomu en sık koroid (%85,0) kaynaklıdır, ardından sıklık sırasına göre siliyer cisim (%10,0) ve iris (%5,0) gelir.¹ Uvea melanomunun tedavisinde son yıllarda enükleasyonun yerini göz koruyucu cerrahiler almıştır. Collaborative Ocular Melanoma çalışması (Collaborative Ocular Melanoma Study, COMS) çalışma kollarından olan orta tümör grubunda, İodine-125 plak brakiterapi ve enükleasyon uygulanan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır ve plak brakiterapisi ile enükleasyonun uzun dönem sağkalımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Melanoma bağlı mortalite oranları 5, 10 ve 12 yıllarda plak brakiterapi grubunda sırasıyla %10, %18 ve %21 olarak bildirilmiştir. Aynı oranlar enükleasyon grubunda sırasıyla %11, %17 ve %17 olarak belirlenmiştir.³ Tümörün yerine ve büyüklüğüne göre göz koruyucu tedavi seçenekleri içinde lazer fotokoagülasyon, transpupiller termoterapi, radyoterapi ve tümör eksiyonu (endorezeaksiyon veya ekzorezeaksiyon) yer almaktadır. Uvea melanomlarında radyoterapi; brakiterapi (plak radyoterapisi) veya teleterapi (proton demet radyoterapi, stereotaktik radyoterapi) şeklinde uygulanabilir. Oftalmik radyoaktif plak brakiterapide γ ışını yayan Kobalt-60, Palladium-103 ve İodine-125 ile β partikül yayan Rutenyum-106 kullanılmaktadır.⁴

SRC uygulamasında bilgisayarlı tomografi (BT) ile tümör lokalizasyonu belirlenerek tümör dokusuna maksimum, sağlıklı dokuya ise minimum radyasyon dozunun ulaşmasını amaçlamaktadır. SRC için kullanılan cihazlar Gamma Knife, lineer akselatorler (linear accelerator-LINAC) ve CyberKnife'dır. Gamma Knife uvea melanomunun tedavisinde geçtiğimiz 15 yılda başarılı bir tedavi modalitesi olarak kullanılmıştır.⁵ CyberKnife ise LINAC bazlı, görüntü kılavuzu ile non-invaziv fiksasyon kullanarak uygulanan SRC sistemidir. Non-invaziv, etkin ve Gamma Knife'a kıyasla yan etki profili daha güvenli bir yöntemdir.^{6,7} Serimizde uvea melanomu tedavisinde Cyberknife tercihimizdeki en önemli nedenler; stereotaktik cerrahinin çevre dokulara yan etkisinin az olması ve ülkemizdeki sağlık uygulamaları tebliğinde Cyberknife'ın geri ödemesinin olmasıdır. Plak radyoterapinin geri ödemesi bulunmamaktadır.

Radyasyon retinopatisi göz küresi, orbita, baş ve boyun bölgesi maligniteleri nedeniyle radyasyon tedavisi alan

hastalarda görme morbiditesine neden olan kronik ve ilerleyici bir vaskülopatidir. İlk olarak Stallard tarafından 1933 yılında tanımlanmıştır.⁸ Primer vasküler patoloji, endotel hücre kaybı ve kapiller yatakta tıkanma şeklinde ortaya çıkar.⁹ Bu vasküler hasar sonrası oluşan retinopati maküla ve peripapiller alanda ve/veya perifer retinada görülebilir.¹⁰ Klinik olarak en sık görülen bulgular; sert eksudalar, retina hemorajileri, mikroanevrizmalar, telenjiektaziler, yumuşak eksudalar ve retina veya optik disk neovaskülarizasyonudur. Radyasyon retinopatisinin başlangıç zamanı radyasyon tedavisinden sonraki 6 ay ile 3 yıl arasındadır.¹¹ Geçtiğimiz yıllar içerisinde radyasyon retinopatisinin tedavisinde lazer fotokoagülasyon, hiperbarik oksijen tedavisi, pentoksifilin tedavisi ve fotodinamik tedavi denenmiştir.^{12,13,14} Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve diğer inflamatuvar ve vaskülojenik faktörler, maküla ödemi ve neovaskülarizasyonun patogeneğinde rol oynamaktadır.¹⁵ Bu nedenle son yıllarda radyasyonla ilişkili maküla ödeminde, neovaskülarizasyon ve papillopatide anti-VEGF ajanların kullanımı gündeme gelmiştir.

Bu çalışmadaki amacımız uvea melanomu olgularında stereotaktik radyocerrahinin erken dönem tedavi sonuçlarını, tedavinin yan etkilerini ve radyasyon retinopatisi için risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma için gerekli etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı ve Helsinki Bildirgesi kriterlerine bağlı kalındı. 2014 ve 2018 yılları arasında uvea melanomu tanısı konarak fraksiyonsuz, tek doz 21 gray (Gy) SRC uygulanmış 36 olgunun retrospektif analizi yapıldı. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği, göz içi basınç (GİB), taraf, tümör lokalizasyonu, optik diske ve foveaya mesafe, tümör taban çapı ve tümör kalınlığı, tümör pigmentasyonu, turuncu pigment ve retina altı sıvısı varlığı değerlendirildi. Tümör çapı ve kalınlığı B mod ultrasonografi ile ölçüldü, retina altı sıvısı mevcudiyeti kaydedildi. Arka kutup bölgesindeki tümörlerde floresein anjiyografi uygulandı. COMS'a göre kalınlığı 2,5 mm'den küçük ve çapı 5-16 mm arası tümörler küçük, kalınlığı 2,5-10 mm arasında ve 16 mm çapından küçük tümörler orta, 10 mm'den kalın ve çapı 16 mm'den büyük tümörler ise büyük olarak sınıflandırıldı. Ayrıca American Joint Committee on Cancer'e (AJCC, 8th Edition) göre de tümör sınıflaması yapıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Posterior uvea melanomunda 8. edisyon AJCC sınıflaması

Tümör kalınlığı (mm)							
>15	4	4	4	4	4	4	4
12,1-15,0	3	3	3	3	3	4	4
9,1-12,0	3	3	3	3	3	3	4
6,1-9,0	2	2	2	2	3	3	4
3,1-6,0	1	1	1	2	2	3	4
≤3	1	1	1	1	2	2	4
	≤3	3,1-6,0	6,1-9,0	9,1-12,0	12,1-15,0	15,1-18,0	>18,0
En geniş tümör çapı (mm)							

Tablo 1 devamı

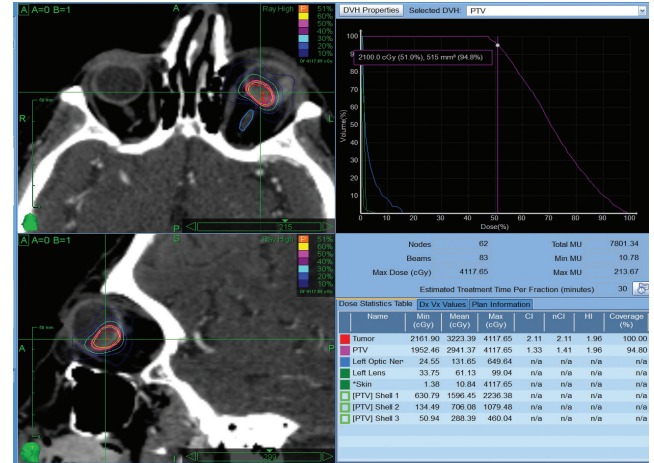
T Kategori	T Kriteri
T1	Tümör boyutu kategori 1
T1a	Siliyer cisim tutulumu yok, ekstraoküler yayılım yok
T1b	Siliyer cisim tutulumu mevcut
T1c	Siliyer cisim tutulumu yok fakat ≤ 5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
T1d	Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
T2	Tümör boyutu kategori 2
T2a	Siliyer cisim tutulumu yok, ekstraoküler yayılım yok
T2b	Siliyer cisim tutulumu mevcut
T2c	Siliyer cisim tutulumu yok fakat ≤ 5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
T2d	Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
T3	Tümör boyutu kategori 3
T3a	Siliyer cisim tutulumu yok, ekstraoküler yayılım yok
T3b	Siliyer cisim tutulumu mevcut
T3c	Siliyer cisim tutulumu yok fakat ≤ 5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
T3d	Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
T4	Tümör boyutu kategori 4
T4a	Siliyer cisim tutulumu yok, ekstraoküler yayılım yok
T4b	Siliyer cisim tutulumu mevcut
T4c	Siliyer cisim tutulumu yok fakat ≤ 5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
T4d	Siliyer cisim tutulumu ve ≤ 5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
T4e	Herhangi bir tümör boyutu ile >5 mm ekstraoküler yayılım mevcut
N Kategori	N Kriteri
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı ya da orbitada ayrı tümör odağı mevcut
N1a	Bölgesel lenf nodu metastazı mevcut
N1b	Bölgesel lenf nodu metastazı yok fakat orbitada göz ile devamlılık göstermeyen ayrı tümör odağı mevcut
M Kategori	M Kriteri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut
M1a	En büyük metastaz odağının en geniş çapı ≤ 3 mm
M1b	En büyük metastaz odağının en geniş çapı 3,1-8,0 mm
M1c	En büyük metastaz odağının en geniş çapı $\geq 8,1$ mm

(AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer)

Cyberknife radyocerrahisi uygulamasında olgulara ilk önce immobilizasyon amacıyla termoplastik maske yapıldı. Sonrasında T1 ve T2 ağırlıklı orbita magnetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. Standart retrobulber anestezi indüksiyonunun hemen sonrasında 1 mm'lik kesit kalınlığında kontrastlı BT görüntüleri elde edildi. MRG ve BT görüntülerinin çakıştırılması sonrası elde edilen görüntülerde kontrast tutan tümör volümü (Gross Tumor Volume, GTV) çizildi. GTV'ye 1 mm sınır eklenmesiyle klinik hedef volüm (Clinical Target Volume, CTV) elde edildi. Planlanan hedef volüm (Planning Target Volume, PTV) CTV'ye eşit kabul edildi. Lens ve optik sinir kritik yapılar olarak çizildi. %70,0 izodoz eğrisi PTV'nin %95,0'ını kapsayacak şekilde tek fraksiyonda 21 Gy olarak planlandı. Lens ve optik sinir için doz sınırlaması tümör, lens ve optik sinirden yeterince uzak olduğu durumlarda sırasıyla 2 Gy ve 7 Gy olarak kabul edildi. Lens veya optik sinire dokunan lezyonlarda lens için bir doz sınırlaması yapılmadı fakat optik sinirin her koşulda 12 Gy'in altında doz alması sağlandı. Tedavi Cyberknife cihazı kullanılarak uygulandı (CyberKnife® MultiPlan® Treatment Planning System, Accuray Incorporated, Sunnyvale, California, ABD) (Resim 1).

Olguların SRC sonrası ilk haftada ve sonrasında üç aylık periyodlar ile izlemleri yapıldı. Görme keskinliği, GİB, fundoskopik muayene bulguları kaydedildi. Tümör çapı ve kalınlığı her vizitte B mod ultrasonografi ile ölçülerek saptandı. Radyasyon retinopatisi gelişimini saptamak için ve izlemde optik koherans tomografi (OKT), optik koherans tomografi anjiyografi (OKTA) ve fundus floresin anjiyografi (FFA) uygulandı.

Elde edilen verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (minimum–maksimum), nominal değişkenler ise



Resim 1. Stereotaktik Radyocerrahi Planlaması: Sol gözde uvea melanomu olan hastanın kranial MRG ile kranial BT görüntülerine Multiplan (Multiplan® Accuray Incorporated, Sunnyvale, California, ABD) konturlama programı ile füzyon yapıldı. Füzyon görüntüler kullanılarak, tümöre 1 mm sınır eklenerek Planning Target Volume (PTV) oluşturuldu. Non-izosentrik, non-coplanar planlama yapıldı. Optik sinir için 7 Gy, lens için 3 Gy, doz sınırlamaları olarak seçildi. Elde edilen plan sonrasında 21 Gy tedavi uygulandı. Tümörde %100,0, planlanan hedef volümde %95,0 'Coverage' sağlandı. 'Conformity Index' (CI) 1,31 idi. Optik sinir maksimum dozu 6,49 Gy, lens maksimum dozu ise 0,99 Gy idi

olgusu sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir. Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA (varyans analizi) testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal-Wallis testi ile araştırılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile, normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Olguların 23'ü erkek (%63,9), 13'ü kadındı (%36,1). Ortalama tanı yaşı 60,5 idi (aralık: 28-86, Standart sapma [SS]: $\pm 14,8$). Tümörlerin 28'i koroid (%77,8), 7'si siliyokoroid (%19,4), 1'i iridosiliyokoroid (%2,8) yerleşimli idi. Tümörlerin 9'u amelanotik idi (%25,0) ve 25'inde retina altı sıvısı (%69,4) mevcuttu. En sık tümör lokalizasyonu maküla temporalı idi. Optik diske ortalama uzaklık 3,9 (aralık: 0,0-14,0 mm, SS: $\pm 3,4$) mm, foveaya ortalama uzaklık ise 3,2 (aralık: 0,0-9,5, SS $\pm 3,2$) mm idi. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği tanı anında logMAR ile 0,5 ($\pm 0,3$) idi (Tablo 2). Ultrasonografide uvea melanomu, kubbe veya mantar şekilli, düşük orta iç reflektivitede kitle şeklindeydi. FFA'da uvea melanomu olan olgularda, lezyon içinde geç venöz fazda başlayan hiperflöresans görüldü. Bu hiperflöresans lezyon yüzeyinden sızıntı şeklindeydi ve anjiyografi boyunca artış gösterdi (Resim 2).

Tedavi öncesi ultrason ile ölçülen ortalama tümör taban çapı 10,2 (aralık: 4,0-19,4, SS: $\pm 3,3$) x 9,7 (aralık: 4,5- 18,0, SS: $\pm 3,3$) mm, kalınlığı 5,1 (aralık: 2,0-11,0, SS: $\pm 2,4$) mm idi. Olguların COMS sınıflamasına göre 31'i (%86,2) orta, 3'ü (%8,3) büyük, 2'si (%5,5) küçük boy tümörler idi. AJCC TNM sınıflamasına göre ise 4 olgu (%11,1) T1aN0M0, 8 olgu (%22,3) T2aN0M0, 2 olgu (%5,5) T2bN0M0, 15 olgu (%41,7) T3aN0M0, 4 olgu (%11,1) T3bN0M0, 1 olgu (%2,8) T4aN0M0, 2 olgu (%5,5) T4bN0M0 idi. Tümöre uygulanan ortalama radyasyon dozu (ORD) 2456 cGy (SS: $\pm 212,6$), diske ulaşan ORD 164,1 cGy (SS: $\pm 131,2$), lense ulaşan ORD ise 132,4 cGy (SS: $\pm 83,5$) idi.

Ortalama izlem süresi 17,2 (aralık: 6,0-48,0, SS: $\pm 10,4$) ay idi. Ortalama izlem süresi sonrası, ortalama tümör taban çapı 10,8 (aralık: 4,5-20,0, SS: $\pm 3,6$) x 9,8 (aralık: 4,5-18,0, SS: $\pm 3,1$) mm, ortalama tümör kalınlığı 5,1 (aralık: 2,0-11,0, SS: $\pm 2,4$) mm olarak ölçüldü ($p=0,001$). En iyi düzeltilmiş görme keskinliği ortalama izlem süresi sonrası logMAR ile 0,6 (SS: $\pm 0,3$) idi ($p=0,2$). Stereotaktik radyocerrahi sonrasında gelişen komplikasyonlar katarakt, radyasyon retinopatisi, radyasyon makülopatisi, radyasyon papillopatisi, glaukom ve skleral incelme idi. İzlem süresince olguların 14'ünde (%38,9) radyoterapi sonrası katarakt gelişti. En sık görülen katarakt tipi arka subkapsüler katarakttı. Radyocerrahi sırasında lense ulaşan doz ile katarakt oluşumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$). Katarakt gelişen olguların %60,0'ında tümör optik disk çevresinde lokalize idi.

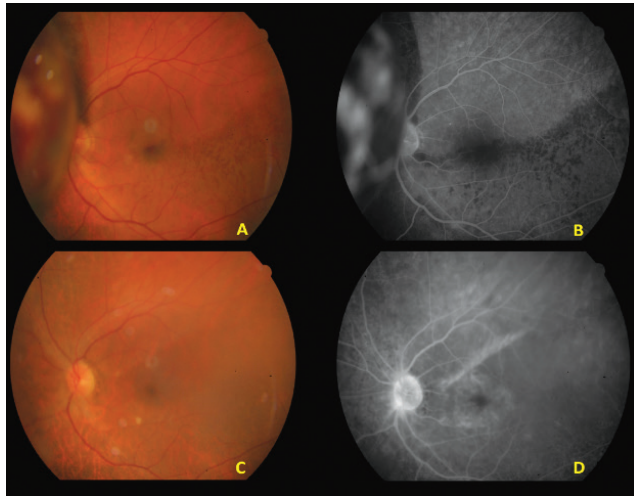
Fundus bulguları değerlendirildiğinde olguların 10'unda (%27,7) radyasyon retinopatisi gelişti ve maküla bulguları OKT ile doğrulandı. Ortalama radyasyon retinopatisi gelişme süresi 12 (SS: ± 4) aydı. Tümörün optik diske olan mesafesi ile radyasyon retinopatisi gelişimi arası ilişki ise istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). Tümöre uygulanan ortalama radyasyon dozu ($p=0,53$), tümörün kalınlığı ($p=0,69$) ve foveaya mesafe ($p=0,55$) ile radyasyon retinopatisi gelişimi arası ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Radyasyon makülopatisi gelişen 8 gözde anti-VEGF tedavi uygulandı, 5 göze ranibizumab, 2 göze aflibercept, 1 göze bevacizumab enjeksiyonu yapıldı. Ortalama enjeksiyon sayısı 8,5 (SS: $\pm 5,7$) idi (Resim 3). Enjeksiyon yapılan olgularda ortalama görme keskinliği enjeksiyon öncesi logMAR ile 0,8 (SS: $\pm 0,1$), enjeksiyon sonrası ise logMAR ile 0,6 (SS: $\pm 0,1$) düzeyinde idi ($p=0,07$). Olguların 3'ünde (%8,3) radyasyon papillopatisi, 2'sinde (%5,6) sekonder glaukom, 1'inde (%2,8) ise sklera incelmesi mevcuttu. Ultrasonografide yeniden büyüme

Tablo 2. Uvea melanomu olan olguların özellikleri

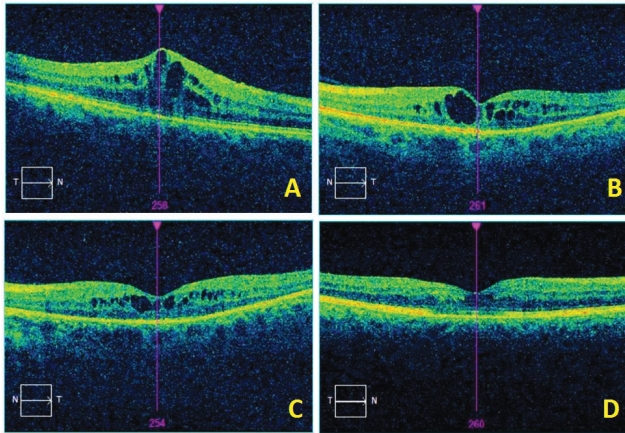
Uvea melanomu	Sayı n=36 (%), (aralık, $\pm$ SS)
Cinsiyet	
Erkek	23 (%63,9)
Kadın	13 (%36,1)
Yaş ortalaması (yıl)	60,5 (28-86, $\pm 14,8$)
Ortalama izlem süresi (ay)	17,2 (6-48, $\pm 10,43$)
Lokasyon	
Koroid	28 (%77,8)
Siliyokoroid	7 (%19,4)
İridosiliyokoroid	1 (%2,8)
Papillaya ortalama mesafe (mm)	3,92 (0-14,0, $\pm 3,4$)
Foveaya ortalama mesafe (mm)	3,2 (0-9,5, $\pm 3,23$)
Pigmentasyon	
Melanotik	27 (%75,0)
Amelanotik	9 (%25,0)
Retina altı sıvısı varlığı	25 (%69,4)
COMS sınıflaması	
Küçük	2 (%5,5)
Orta	31 (%86,2)
Büyük	3 (%8,3)
TNM sınıflaması	
T1aN0M0	4 (%11,1)
T2aN0M0	8 (%22,3)
T2bN0M0	2 (%5,5)
T3aN0M0	15 (%41,7)
T3bN0M0	4 (%11,1)
T4aN0M0	1 (%2,8)
T4bN0M0	2 (%5,5)
Radyasyon komplikasyonları	
Katarakt	14 (%38,9)
Radyasyon retinopatisi	10 (%27,7)
Radyasyon papillopatisi	3 (%8,3)
Sekonder glaukom	2 (%5,6)
Sklera incelmesi	1 (%2,8)
Göz koruma	30 (%83,3)

görülen 5 göz (%14,0) ve neovasküler glokom gelişen 2 göz (%5,6), yani toplamda 7 gözün 5'ine enükleasyon, 2'sine endorezeksiyon uygulandı. Endorezeksiyon yapılan 1 olguya da izlemde enükleasyon yapıldı. Göz koruma olguların %83,3'ünde sağlandı.

Radyasyon makülopatisi gelişen olgularda OKT'de intraretinal ödem, epiretinal membran (ERM), retina altı sıvısı tespit edildi (Resim 3a-4b). OKTA'da radyasyon makülopatisi gelişen olgularda foveal avasküler zonun genişlediği, yüzeyel ve derin kapiller pleksusta düzensizlik, nonperfüzyon ve mikroanevrizmalar görüldü (Resim 4). FFA'da tümör etrafında nonperfüze alanlar ve kistoid maküla ödemi izlendi (Resim 2d).



Resim 2. Optik disk nasilinde uvea melanomu olan olgunun fundus fotoğrafı izlenmektedir (A). Fundus floresin anjiyografinin geç venöz fazında kitile üzerindeki sızıntı mevcuttur (B). SRC sonrası 13. ayında fundus fotoğrafında tümörde gerileme, fovea inferiorunda yumuşak eksuda görülmektedir (C). Floresin anjiyografinin geç venöz fazında kistoid maküla ödemiye bağlı sızıntı ve radyasyon papillopatisine bağlı ise optik diskte hiperfloresans izlenmektedir (D)



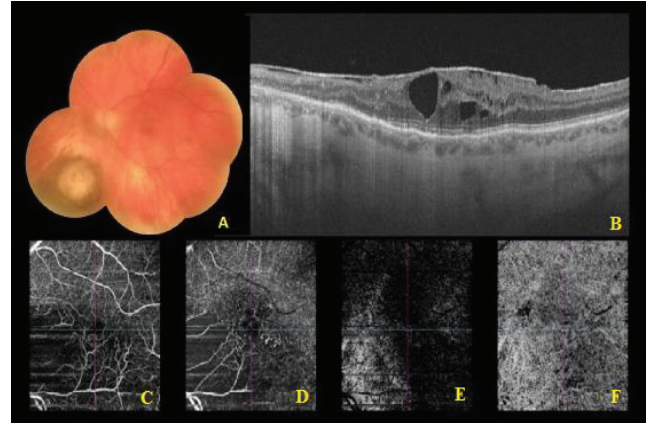
Resim 3. SRC sonrası 13. ayında floresin anjiyografisinde makülada sızıntısı görülen olgunun OKT de kistoid maküla ödemi mevcuttur (A). 2 doz aylık aflibercept enjeksiyonu sonrası maküla ödeminin gerilediği izlenmektedir (B). 3. doz aflibercept sonrası intraretinal kistlerin küçüldüğü (C) ve 5. doz afliberceptden sonra maküladaki kistoid ödemin büyük oranda düzeldiği görülmektedir (D)

Tartışma

CyberKnife LINAC bazlı, robot kontrollü radyocerrahi sistemidir. Radyasyon ışınlarının neredeyse sonsuz sayıda açılardan gelme olasılığı ile sadece tümör dokusunu hedefler ve radyasyona hassas sağlam dokuyu korumayı amaçlar. Cyberknife kullanıma girmesi ile Gamma Knife'a alternatif olmuştur. Gamma Knife sisteminde en büyük sorunlar, rektus kası girişimi ile invazif immobilizasyon, uzun süreli genel anestezi/sedasyon gerekliliği ve tek seferde tedavi için optimal dozun 40 Gy kadar yüksek bir doz olması nedeniyle yüksek yan etki profilidir. Haas ve ark.¹⁶ koroid melanomunda tek fraksiyon Gamma Knife tedavisi (ortanca 50 Gy) sonrası %84,0 oranında radyasyon retinopatisi ve %47,0 oranında neovasküler glokom bildirmişlerdir. Siliyer cisme ve lense ulaşan radyasyon dozu CyberKnife yönteminde Gamma Knife'a göre daha azdır, fakat optik disk ve maküla dozu CyberKnife'da daha fazladır.¹⁷

Çalışma grubumuzda %83,3'lük oranla göz koruma sağlanmıştır. Muacevic ve ark.¹⁸ ilk makalelerinde orta ve büyük boy uvea melanomu olan 20 olguda 18-22 Gy SRC uygulamış ve 6 aydan uzun süre izlemelerini yapabildikleri 7 olgunun tamamında, yan etkiye veya tümör büyümesine bağlı enükleasyon bildirmemişlerdir. Fakat bu grubun olgu sayısı azdır ve izlem süreleri kısadır. Aynı grubunun bir sonraki makalesinde Eibl-Lindner ve ark.¹⁹ orta ve büyük boy uvea melanomu olan 217 olguda 18-22 Gy SRC uygulamış ve göz koruma oranını 3. yılda %86,7, 5. yılda ise %73 olarak bildirmişlerdir.

Serimizde SRC sonrası en sık görülen komplikasyonlar katarakt oluşumu (%38,9) ve radyasyon retinopatisidir (%27,7). Yine ülkemizden yapılan bir başka yayında Yazıcı ve ark.²⁰ 181 olguluk serilerinde radyasyon retinopatisi oranı %42,0 olarak bildirilmiştir. Lense ve optik diske ulaşan doz tümörün



Resim 4. 21 Gy SRC uygulanan ve 11. ayda radyasyon makülopatisi gelişen olgunun 17 doz ranibizumab sonrası renkli fundus fotoğrafı izlenmektedir (A). Swept-Source OKT kesitinde, ERM, kistoid maküla ödemi izlenmektedir. Fovea nasilinde dış retina ile retina pigment epitelinde (RPE) atrofi ve buna bağlı ters gölgelenme mevcuttur (B). OKTA görüntülerinde süperfisyal (C) ve derin kapiller pleksusta (D) kapiller drop out alanlar, kistoid maküla ödemiye bağlı non-flow alanlar ve ERM'ye bağlı vasküler çekinti mevcuttur. Dış retinada RPE atrofisine bağlı oluşan (unmasking) koryokapiller tabakanın vasküleritesi izlenmektedir (E). Koryokapiller tabakada kistoid boşluklardan oluşan artefakt gölgelenmeye bağlı signal void alanlar izlenmektedir (F)

lokalizasyonu ile ilgilidir. Lens, optik sinir ve maküla gibi kritik intraoküler yapılara ulaşan radyasyon dozu tümörün lokasyonu ve radyasyonun uygulanma metodu ile ilgilidir. Bizim serimizde, katarakt oluşan olguların %60,0'ında tümör optik disk çevresinde lokalize idi ve %38,9 oranında katarakt oluşumunu mevcuttu. Radyasyon retinopatisi %27,7 olguda izlendi. Tümörün diske olan mesafesi ile radyasyon retinopatisi ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu fakat tümöre uygulanan ortalama radyasyon dozu, tümörün kalınlığı ve foveaya mesafe ile radyasyon retinopatisi gelişimi ilişkili değildi. Daha önce yapılan çalışmalarda radyasyon retinopatisi gelişimi için tümörün foveaya uzaklığı risk faktörü olarak bildirilmiştir.^{21,22} Bizim serimizde radyasyon retinopatisi gelişen olgular ile retinopati görülmeyen olgularda tümörün foveaya ortalama uzaklığı birbirine çok yakın değerlerdi. Ortalamaların benzer olması ve olgu sayısının az olması istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamasının nedeni olabilir.

Lokal nüksün metastaza bağlı mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir.²³ Olgu serimizde 5 hastada nüks görüldü. Nüks gelişen hastaların 2 tanesinde metastaz ve metastaz görülen hastalardan 1 tanesinde ise eksitus izlendi. Nüks SRC sırasında göz immobilizasyonundaki sorunlar nedeniyle görülebilir. Ortalama 17,2 ay izlem süresinde %83,3 oranla göz koruma sağlanmıştır.

OKT ve OKTA non-invaziv yöntemler olarak radyasyon makülopatisinin tanı ve tedavisinde çok önemli katkı sağlamışlardır. OKT'de radyasyon makülopatisinin erken dönemde maküla kalınlığında artış, daha sonra kistoid maküla ödemi gelişmektedir. İleri evre olgularda OKT'de subretinal eksudasyon ve hemoraji ile uyumlu artmış refleksivitede opasiteler ve retina altı sıvısı görülmektedir.²⁴

OKTA non-invaziv bir anjiyografi yöntemi olarak retinanın kesitsel, volümetrik bilgisini vermektedir. Floresein anjiyografide yalnızca yüzeyel kapiller pleksus değerlendirilebilirken, OKTA'da yüzeyel, derin kapiller pleksuslar, dış retina ve koryopakiller tabaka ayrı ayrı görüntülenebilmektedir. Radyasyon makülopatisinde her 4 tabakada da değişiklikler izlenmektedir.²⁵

Erken dönem sonuçlarımıza bakıldığında, SRC uvea melanomunun lokal kontrolü için efektif, hasta için konforlu, zamandan tasarruf sağlayan, yan etki profili olarak daha güvenli bir yöntemdir. SRC sonrası radyasyon makülopatisi gelişimi OKT ve OKTA ile yakın aralıklar ile izlenmeli ve radyasyon makülopatisi başlangıcında Anti-VEGF tedavi başlanmalıdır, bu sayede görsel prognoz korunabilir. Gereken olgularda geniş açılı floresein anjiyografi sonrasında non-perfüze alanlara lazer fotokoagülasyon da uygulanabilir.

Bizim çalışmamızın temel kısıtlılıkları, retrospektif bir çalışma olması, olgu sayısının az olması ve izlem sürelerinin kısalığıdır. Tedavinin güvenilirliği daha büyük olgu grubu ve daha uzun izlem süresi olan çalışmalar ile desteklenmelidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Karar No: 04-287-19.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.K.G., K.O., Konsept: G.Ö., A.K.G., İ.M., Dizayn: G.Ö., A.K.G., İ.M., Veri Toplama veya İşleme: G.Ö., A.K.G., Analiz veya Yorumlama: G.Ö., A.K.G., H.U., Literatür Arama: G.Ö., Yazan: G.Ö., A.K.G., K.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012;32:1363-1372.
- Seddon J, Gragoudas E, Egan KM, Glynn RJ, Howards S, Fante RG, Albert DM. Relative survival rates after alternative therapies for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1990;97:769-777.
- Diener-West M, Earle J, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachat AP, Straatsma BR, collaborative ocular melanoma study group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS report no. 18. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:969-982.
- Tarlan B, Kıratlı H. Uvea melanomu; tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar. *Türk J Ophthalmol*. 2016;46:123-137.
- Moderati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:40-44.
- Choi S, Kim M, Yoo S, Cho CK, Lhee CH, Lee DH, Kang JK, Shin YJ. Feasibility of image guided robotic radiotherapy using three fractions for uveal melanoma. *Tumori*. 2009;95:720-725.
- Zorlu F, Selek U, Kıratlı H. Initial results of fractionated cyberknife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol*. 2009;94:111-117.
- Stallard HB. Radiant energy as (a) a pathogenetic and (b) a therapeutic agent in ophthalmic disorders. London; Pulman; 1933.
- Archer DB, Amoaku WMK, Gardiner TA. Radiation retinopathy-clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye*. 1991;239-251.
- Amoaku WMK, Archer DB. Fluorescein angiographic features, natural course and treatment of radiation retinopathy. *Eye*. 1990;4:657-667.
- Brown G, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation retinopathy. *Ophthalmology*. 1982;89:1494-1501.
- Stanford M. Retinopathy after irradiation and hyperbaric oxygen. *J R Soc*. 1984;77:1041-1043.
- Kinyoun J, Zamber R, Lawrence B, Arnold AM. Photocoagulation treatment for clinically significant radiation macular edema. *Br J Ophthalmol*. 1995;78:144-149.
- Giuliani G, Sadaka A, Hinkle D, Simpson E. Current treatments for radiation retinopathy. *Acta Oncol*. 2011;50:6-13.
- Gunther J, Altaweel M. Bevacizumab (avastin) for the treatment of ocular disease. *Surv Ophthalmol*. 2009;372-400.
- Haas A, Pinter O, Papaefthymiou G, Weger M, Berghold A, Schröttner O, Müllner K, Pendl G, Langmann G. Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single fraction gamma knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2002;109:909-913.
- Daftari IK, Petti PL, Shrieve DC, Phillips TL. Newer radiation modalities for choroidal tumors. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46:69-79.

18. Muacevic A, Nentwich M, Wowra B, Staerk S, Kampik A, Schaller U. Development of a streamlined , non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat.* 2008;7:369-373.
19. Eibl-lindner K, Fürweger C, Nentwich M, Foerster P, Wowra B, Schaller U, Muacevic A. Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2016;26:51-57.
20. Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, Sari SY, Cengiz M, Tarlan B, Mocan BO, Zorlu F. Stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiation therapy for the treatment of uveal melanoma. *Radiat Oncol Biol.* 2017;98:152-158.
21. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:609-614.
22. Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology.* 2004;111:1768-1777.
23. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, Beati D, Bhringer T, Chamot L, Goitein G. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:867-880.
24. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Shields JA. Classification and treatment of radiation maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2010;21:233-238.
25. Veverka K, AbouChehade J, Iezzi RJ, Pulido J. Noninvasive grading of radiation retinopathy: the use of optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015;35:2400-2410.