

DERLEME

REVIEW

Uvea Melanomunda Proton Teleterapi ve Cyberknife Stereotaktik Robotik Radyoterapi

Proton Teletherapy and Cyberknife Stereotactic Robotic Radiosurgery in Uveal Melanoma

¹ Murat TUNÇ / ORCID No: 0000-0002-2331-2483

¹ Profesör Doktor, Serbest Göz Hekimi, Tunç Göz Kliniği, Ankara, Türkiye.

Geliş Tarihi/Received: 04/06/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10. 37783/CRJ-0395

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Tunalı Hilmi Cad. 85-15, Çankaya, Ankara

Tel./Phone: +90 (532) 365 6949 **E-posta/E-mail:** murattunc@hotmail.com

ÖZ

Uveal malign melanomlarında, tümörün radyasyona duyarlı olması nedeniyle radyoaktif plak brakiterapisi yanında diğer radyoterapiler de başarıyla uygulanabilmektedir. Bu derlemede, plak brakiterapisi dışında kalan proton teleterapi ve Cyberknife robotik kontrollü stereotaktik radyoterapi konusunda çeşitli yayınlarda bildirilen sonuçlar, Cyberknife tedavi uygulama sonuçlarımız ile birlikte değerlendirilerek ve tedavi sonuçları, klinik takip parametreleri ve prognostik parametreler yönünden irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uvea malign melanomu, proton teleterapi, Cyberknife stereotaktik radyocerrahi, klinik sonuçlar, prognoz.

Abstract

As uveal malignant melanoma is a radiosensitive tumor, radiotherapies other than plaque brachytherapy are also effective in these tumors. In this review, we evaluated the alternatives of plaque brachytherapy, including proton teletherapy and Cyberknife robotic-controlled stereotactic radiotherapy in the light of previously published series and our experience. We analyzed the clinical outcome of Cyberknife in regards of follow-up and prognostic parameters.

Key Words: Uveal malignant melanoma, proton teletherapy, Cyberknife stereotactic radiosurgery, clinical outcome, prognosis.

Giriş

Erişkinlerde en yaygın primer malign göz içi tümörü olan uvea melanomunun insidansı ülkemizde yılda yaklaşık milyonda 6 ila 7 vakaya karşılık gelmektedir.^{1,2} Tarihi süreçte, bu malign tümörün tedavisinde enükleasyon uzun yıllar en yaygın tedavi olarak uygulanmıştır.¹ Uveal melanomun radyoterapiye hassas olması nedeniyle radyoaktif radon partikülleri kullanılarak günümüzdekine benzer ilk plak tedavisi Stallard tarafından 1920'li yıllarda uygulanmıştır.³ Ardından sırasıyla radyoaktif Cobalt 60, Iyot 125, Ruthenyum 106, Iridium 192 ve Palladium 103 gibi radyoaktif çekirdekler bu amaçla kullanılmıştır. 1946 yılında Wilson⁴ Proton tedavisinin göz tümörlerinde kullanılabileceği fikrini ilk kez ortaya atmış, 1975 yılında Proton tedavisinin ilk klinik uygulamaları başlamıştır.⁵ 1986-2001 yılları arasında yürütülen Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) enükleasyon ile radyoterapiye randomize edilen hastalarda radyoterapi ile enükleasyona randomize edilen ol-

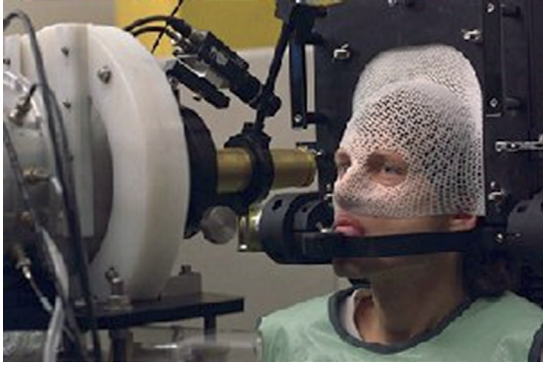
gular karşılaştırılmış ve küçük-orta uveal melanomlarda genel sağkalım ve metastazsız sağkalım süreleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁶ Plak tedavisi büyük uveal melanomlarda uygulanmadığı için büyük uveal melanomlar randomizasyona alınmamıştır. Bu sonuçlar, uveal melanom tedavisinde 'göz koruyucu yaklaşımlar'ın ön plana çıkmasını sağlamıştır. Bu bağlamda 1990 lı yılların sonlarında stereotaktik radyoterapi yöntemi olarak GammaKnife⁷ ve 2000'li yılların ortalarından itibaren de Cyberknife Robotik Radyoterapi uveal melanom tedavisinde yeni güncel yöntemler olarak ön plana çıkmıştır.⁸

Uvea Melanomunda Proton Teleterapi

Proton veya Helyum iyonu kullanarak uygulanan yüklü parçacık terapisi, 30 yılı aşkın süredir etkili bir yöntem olarak kabul edilmektedir.^{5,9} Teknik olarak hidrojen atomlarından siklotron içerisindeki yüksek voltajlı alanda, atom yörünge- sindeki bir elektron uzaklaştırılarak tek bir pozitif yüke sahip

yüksek enerjili protonlar üretilir. Böylece, >2 milyar proton/saniye akışına sahip bir parçacık demeti emisyon noktasından yönlendirilir. Bu demetin enerjisi, parçacıkların fiziksel özellikleri sayesinde (minimal saçılma ve ışın yolunun sonunda dozun aniden kesilmesi), herhangi bir şekle ve derinliğe sahip hedef dokuyu neredeyse homojen bir dozla kapsayacak şekilde modüle edilebilir (Bragg Pik fenomeni). Proton ışınlamasının tümör kontrolü ile normal doku komplikasyonları arasındaki “terapötik oranı”, diğer radyoterapi modalitelerine göre artırmayı hedefleyen bu neredeyse homojen doz, tedavi edilen alanda keskin bir doz uygulamasına imkan verir. Bu özellikler, özellikle optik sinir ve fovea yanında gözün arka kutbunda yerleşik melanomaların tedavisinde kritik avantajlar sağlar.^{5,9}

Bu radyoterapi türü, cerrahi uygulama öncesinde tantalum işaretleyicilerinin yerleştirilmesi gibi cerrahi bir uygulama ve tedavi esnasında başın stabilizasyonunu gerektirir çünkü ışın demetinin doğru hedefe yönlendirilmesi amacıyla göze yerleştirilen bu inert metalik plaklar proton demetinin yönlendirilmesinde hedef olarak monitörize edilmektedir. Bu sürekli tele monitörizasyona bağlı olarak proton tedavisi ‘teleterapi’ olarak da adlandırılmaktadır. Bu uygulamada tantalum plaklarının tümör kenarlarına cerrahi olarak doğru noktalara yerleştirilmiş olması tedavinin başarısı için kritik öneme sahiptir. Hastaya yaklaşık 40-70 Grey dozda radyoterapi 7-10 gün içerisinde 5 eşit doza bölerek uygulanır.^{5,9} (Şekil 1)



Şekil 1: Proton teleterapi tekniği ile hasta siklotron denilen uzun lineer akseleratör probu önünde konumlandırılır.

Proton tedavi sistemi çok pahalı ve ileri teknoloji gerektiren bir sistem olduğu için Türkiye’de bulunmamakta, dünyada da sınırlı sayıda uzmanlaşmış merkezde bulunmaktadır.

Proton Tedavisinin Klinik Sonuçları

1975 yılından bu yana Proton teleterapi yöntemiyle tedavi edilen uvea malign melanomu (UM) nedeniyle proton uygulanan hastalarının klinik sonuçlarının analizinde Graugodas ve ark.⁵ olgularının %72’sinin optik sinir veya makulaya 3 mm’den daha yakın olduğunu; hastaların %20’sinde tümör

bazal çapının 16 mm’den ve yüksekliğinin 5 mm’den büyük olduğunu vurgulamaktadır. Bu tümör özellikleri, daha büyük tümörlere ve optik diske ve fovea’ya yakın tümörlere sahip hastaların tercihen proton tedavisi sunan merkezlere yönlendirildiğini düşündürmektedir.

Tümör Kontrolü:

Tümör kontrolü dendiğinde tümörün tedavi sonrası büyümesini durdurması, küçülmesi veya kaybolması anlaşılmalıdır.

Tedavi edilen tümörlerin çoğu, tedavinin ilk 6 ayından sonra kontrol altına alınmakta ve bazıları da gerileme göstermektedir (1-24 ay arası). Tedavi cevabı tedaviden yıllar sonra da devam eder. Işınlanmış tümörlerde gözlenen gecikmiş gerileme, melanom hücrelerinin uzun süreli mitotik fazlarından kaynaklanır ve olası yaşayan tümör hücrelerini temsil etmez. Yapılan çalışmalarda, histopatolojik olarak, ışınlanmış tümörlerin, enükleasyon edilen gözlerdeki tümörlere göre daha az mitotik figür ve daha fazla nekroz belirtileri gösterdiği ve tümör hücrelerinin çoğalma yeteneğinin bozulduğu görülmüştür.¹⁰

Metastaz ve Sağkalım:

Bir geniş çalışmada proton ile tedavi edilen ve tedaviden önce sistemik metastaz belirtisi göstermeyen 2069 ardışık hastanın tek taraflı koroidal ve/veya siliyer cisim melanomları incelendiğinde, beş, on ve on beş yıl süreyle tümöre özgü sağkalım oranları sırasıyla %86, %77 ve %73 olarak saptanmıştır.¹¹⁻¹² Bu oranlar ayrıca iyot 125 plak veya enükleasyon tedavisi sonrası sağkalım oranlarıyla benzerlik göstermektedir. En yüksek yıllık ölüm oranı tedaviden yaklaşık 3 yıl sonraki dönemlerde (%4 civarında) gözlenmiştir ve bu oran, tedaviden 7 yıl boyunca benzer seyretmekte sonrasında azalmaktadır.^{11,13}

Proton tedavisi veya enükleasyon geçiren hastalarda melanoma bağlı mortalite için ortak prognostik faktörler belirlenmiştir. Bunlar arasında ekstraoküler yayılma olması, büyük tümör çapı, daha genç hasta yaşı, tümör pigmentasyonu, semptomların varlığı, açık renk iris ve tümörün siliyer cisim yerleşimi kötü prognostik kriterler içerisinde yer almaktadır.^{5,11} Ayrıca, proton tedavisi sonrası lokal tümör kontrolü sağlanamaması da sağkalımı olumsuz etkiler; tümör nüksü olan hastalarda melanoma bağlı ölüm oranının nüksü olmayanlara göre neredeyse iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir ve tümör nüksü ile ilişkili artmış metastatik ölüm riski de bildirilmektedir.¹¹⁻¹³

Metastaz gelişen olgularda en sık metastaz yeri olguların %90’ında karaciğerdir. İkinci sıklıkta akciğer (%25), daha nadiren de cilt, sürrenal, beyin, kemik (%10 altında) metastazları bildirilmiştir.⁹⁻¹¹ Karaciğer metastazı gelişen olgularda sağkalım süresi genelde bir yılın altındadır.

Gözün Korunması:

Klinik takipte dikkate aldığımız parametrelerden biri de gözün korunması yani enükleasyon uygulama gereği kalmasıdır. Proton tedavisi sonrasında göz koruma olasılığı, 5 yıl ve 10 yıl sonrasında yaklaşık olarak %90'dır ve tedaviden 15 yıl sonra %85'e hafif bir düşüş gösterir.^{5,9,11} Tedaviden sonra ciddi komplikasyonlar veya tümörün nüks etmesi durumunda gözün enükleasyonu gerekebilir. Neovasküler glokom (NVG), enükleasyona yol açan en yaygın komplikasyondur ve Amerikan verilerine göre tedavi sonrası enükleasyonların neredeyse yarısından sorumludur.^{5-6,11-13} Göz enükleasyonu riskiyle ilişkili tümör özellikleri, tümör kalınlığı, tümörün optik sinir, fovea gibi kritik yapılarla olan yakınlığı, tümör çapı, tümör pigmentasyonu ve tümör şekli gibi faktörleri içerir. Bu özelliklere göre belirlenen risk skorlarına göre stratifiye edilen hastalarda, 5 yıllık koruma oranları %73 ile %98 arasında değişmektedir.¹³⁻¹⁴

Görmenin Korunması:

Klinik takipte kullanılan bir diğer parametre başlangıç görmenin korunması ve görme düzeyinin fonksiyonel düzeyde tutulabilmesidir. Her ne kadar bu parametrenin sağkalım üzerine bir etkisi olmasa da, hastanın yaşam kalitesi yönünden önemlidir. Görme prognozunun en güçlü belirleyicisi, tümörün fovea ve optik sinire göre konumudur. Özellikle, tümörün optik sinir ve makula ile 2 disk çapı (DD) içerisinde bulunması, görme bozukluğunu (20/200'den daha kötü) öngörür. Genel olarak, proton tedavisi uygulanan olguların sonuçları irdelendiğinde beş yıllık görme kaybı (görmenin başlangıç görmenin altında olması) oranı yaklaşık %50'dir, ancak bu oran, optik sinir veya makula içinde yer alan tümörlerle sınırlı olan hastalarda çok daha yüksektir (%68).^{5,11,14} Diğer risk faktörleri arasında başlangıçta 20/50 veya daha kötü görme keskinliği, diyabet öyküsü, bir veya daha fazla kadranı içeren retina dekolmanı, artmış tümör yüksekliği ve artmış tümör çapı bulunmaktadır.^{11,15}

Komplikasyonlar

Rubeosis iridis ve neovasküler glokom (NVG) görme kaybına ve gözün çıkarılmasına yol açabilen en ciddi ön segment komplikasyonlardır. Tümörün neden olduğu anjiyogenik faktörler, melanomanın nekrozu sonucu gelişen iltihaplanma, retina ayrılması ve radyasyon nedeniyle oluşan iskemik retina ve iris olası uyarıcılarıdır. Anterior segment korunmuş olduğunda, rubeosis ve NVG azalabilir. Proton demeti doğrudan anterior segmenti geçtiğinde, gözlerin %30'unda NVG gelişebilir.^{5,11,14} Yayınlanan olgu serileri incelendiğinde daha büyük tümör hacminin iris neovaskülarizasyonu ile en önemli ilişkili faktör olduğu gözlenmektedir.

Proton uygulanan olgularda NVG, tüm hastaların yaklaşık %15'inde, genellikle tedaviden sonraki 3 yıl içinde meydana gelir; tedaviden 5 yıl sonra yıllık oranlar %1'in altına düşer.^{5,15}

Proton tedavisinde ışın verilme açıları ışın demetinin lens-ten geçmeyecek şekilde ayarlanması gerekir. Bu şekilde bir düzenleme yapılmaması durumunda proton tedavisinde katarakt gelişim oranları çok yükselmektedir. Lensin radyasyona maruz kalması, tipik olarak posterior subkapsüler bölgede katarakt gelişimine yol açar. Bazı serilerde, bu lens değişikliklerinin meydana gelme sıklığı radyasyon dozuna ve radyasyonun göze giriş açılarına bağlı olarak yüksektir ve aynı zamanda tümör yüksekliği ile ilişkilidir. Ama uygun giriş açıları ayarlandığı takdirde katarakt gelişim oranları ciddi oranda düşmektedir. Bir çalışmada, radyoterapiden 3 yıl sonra herhangi bir arka kapsül lens opasifikasyonu sıklığı %40 olarak bulunmuştur.¹⁶ Radyoterapiden 5 yıl sonra, radyasyon alanına lensin %10'dan azının dahil olduğu durumlarda hastaların %19'unda arka kapsül katarakt teşhis edilirken, lensin yarısından fazlasının radyasyona maruz kaldığı durumlarda bu oran %54'tür. Kataraktın çıkarılması, tümör kontrolünün sağlandığı durumlarda görme düzelmelerine yol açabilir ve tümör metastazı riskini artırmaz.^{5,16}

Cyberknife: Robotik Stereotaktik Radyocerrahi

UM'da radyoaktif plak radyoterapisinin uygulanabileceği hasta grubu genelde küçük orta melanomlar ile sınırlıdır. Radyoaktif plak kaynaklarından Cobalt 60 yüksek enerjisi nedeniyle çok fazla komplikasyona neden olması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Ruthenium etki derinliği az olduğu için sadece küçük melanomlarda kullanılabilirken, İyot 125 8 mm tepe yüksekliğinin üzerinde sınırlı etkiye sahiptir.¹⁷⁻¹⁸ Plak tedavilerinde bir başka sınırlayıcı unsur da posterior yerleşimli tümörlerdir. Bu bölgede optik sinir kurvatörüne uygun özel plaklar hazırlanmalı ve kasların insersiyon yerlerinden ayrılarak göz küresinin konkavitesine uyumlu plaklar kullanılması gerekebilir. Plagın tam tümör tabanına yerleştirilmesi önemli olup plagın düzgün yerleştirilemediği durumlarda tedavinin etkinliği de azalmakta ve nüks oranları artmaktadır.¹⁹ Ayrıca plak tedavileri plagı takmak ve çıkarmak için yaklaşık bir hafta ara ile iki ayrı genel anestezi ile invaziv cerrahi girişim gerekmektedir. Plak maliyetlerinin yüksekliği de hastaların tedaviye erişimini zorlaştıran bir unsurdur. Tüm bu olumsuzluklar alternatif tedavi yöntemlerine yönelme neden olmuştur.^{5,19}

Stereotaktik Radyoterapi yöntemi olarak ilk uygulanan yöntem 90'lı yılların sonunda Gamma Knife olmuştur.²⁰ Ancak Gamma Knife'in doz homojenizasyonundaki zorluklar ve hastanın ve gözlerin stabilizasyonu ile ilgili problemler Gamma Knife ile uygulanan Uvea Melanomu tedavilerinde neovasküler komplikasyonların daha sık görülmesi sonucunu doğurmuştur.²¹

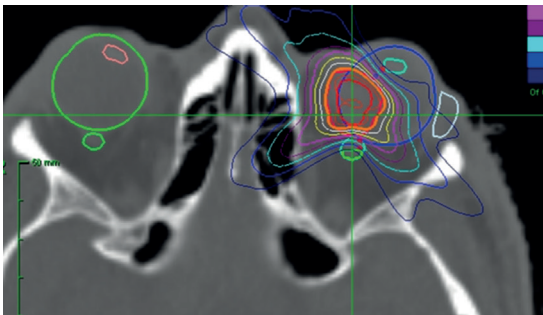
2000’li yıllarda geliştirilen Cyberknife cihazı robotik hareketli bir kol ile 360 derece gibi geniş bir açıdan, kolumatör dediğimiz ışın odaklayıcı başlıklar sayesinde çok daha sofistike, iyi kontrollü ve homojenize radyoaktif ışını gözdeki tümör üzerine 0.1 mm hassasiyetle uygulanabilmesine imkan tanımaktadır.²² Türkiye’de de 15 yılı aşkın süredir Uvea Melanomu olgularında Cyberknife tedavisi tecrübesine sahibiz.

Cyberknife’ın Teknik Özellikleri

Cyberknife® (Accuray Inc.) cihazı bilgisayar kontrollü altı eksenli bir robotik kol ile hareketli bir lineer akseleratör ile uygulanan bir radyocerrahi yöntemidir. Bu sistem hastanın etrafında 2000’den farklı yönde hareket ederek X-ışını uygulama yeteneğinde bir sistemdir. (Şekil 2) Sistem, hastanın tedavi öncesinde çekilen ve sagittal, koronal ve aksiyal görüntüleri üzerinden gözün üç boyutlu bir görüntüsü üzerinde tümör sınırlarının bilgisayar ortamında belirlenerek yapılan tedavi planlamasına dayanır.²² Bu radyocerrahi planlama hastanın retrobulber anestezi altında göz hareketlerinin tümüyle bloke edilmesi sonrası çekilen görüntüler üzerinden yapılır ve uygulanacak ışın dozu ve tedavi kapsamı belirlenir. Optik sinir, fovea, lens ve lakrimal bez işaretlenerek radyoterapi esnasında bu yapıların eşik doz üzerinde ışın almasını koruyucu stratejiler belirlenir. (Şekil 3) Planlamanın tamamlanması ardından yaklaşık yarım saat sürecek otomatize robotik tedavi aşamasına geçilir.



Şekil 2: Stereoskopik Robotik Radyocerrahide kullanılan Cyberknife cihazı.



Şekil 3: Cyberknife tipik tedavi plan görüntüsü.

Radyoterapi dozu olarak Cyberknife tedavisinin ilk uygulandığı yıllarda 20-60 Gy 3 eşit doza bölerek (fraksiyone tedavi) uygulamaktaydık. Ancak Mueavic ve ark.’nın yaptığı çalışmalar, uvea melanomunda tek seans 21 Gy uygulamanın üç fraksiyone doz şeklinde uygulanması ile benzer anti-tümör etkinlikte olduğunu ve olası komplikasyonları minimize ettiğini desteklemektedir.²²⁻²³ Bu nedenle 2015 yılından bu yana uvea melanomunda tek seans (21 Gy) olarak uygulamaktayız.

Cyberknife Klinik Sonuçlar ve Prognoz

Diğer tedavilerde olduğu gibi uvea melanomunda Cyberknife tedavisi sonrası klinik takipte tümör kontrolü, gözün korunması, görmenin korunması, sağkalım oranı, metastazsız sağkalım oranı ve komplikasyon oranları gibi parametreleri değerlendirmemiz gerekir. Bu parametreleri kendi olgularımıza ve literatür verilerine göre irdeleyeceğiz.

Tümör büyüklüğü itibarıyla kliniğimizde tedavi edilen olguların %18’i küçük, %18’i orta ve %64 büyük melanom kategorisindeydi. Olguların yaklaşık %25’ine 2012-2016 arasında üç fraksiyone dozda 40-60 Gy total dozda, %75’ine ise 2016-2022 yılları arasında tek seansta 21 Gy standart Cyberknife SRT uygulandı.

Genel Sağkalım (GS) ve Metastazsız Sağkalım (MS):

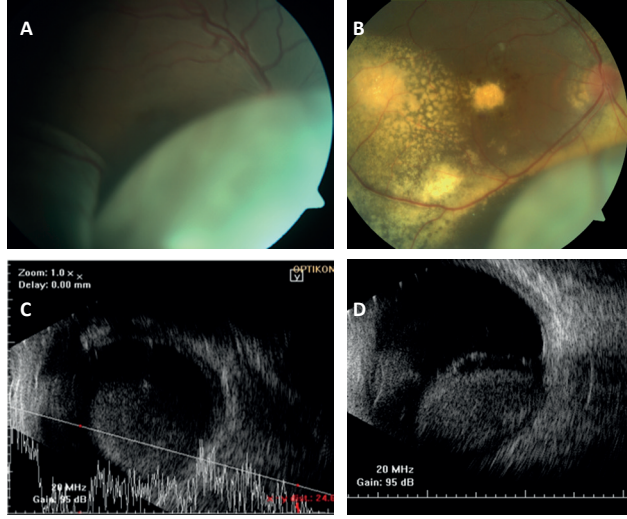
Uveal melanom tedavisinin primer amacı metastazların önlenerek yaşamın korunmasıdır. Cyberknife tedavisi sonrası genel sağkalım ve metastazsız sağ kalım oranları ile plak brakerapisi, proton tedavisi veya primer enükleasyon uygulanan olgular arasında anlamlı fark bulunmamaktadır ve COMS sonuçları ile benzerdir.²²⁻²⁴ Genel sağkalım uygulanan tedavi şekline göre tümördeki mutasyonlar, tümör hücre tipi, ilk tanı konduğundaki tümör büyüklüğü, tümör yerleşimi ve kişisel immünite gibi faktörlerle ilişkilidir. Kendi olgularımızda ve diğer yayınlanmış serilerde Cyberknife tedavisi sonrası 2 yıllık takipte genel sağkalım oranı %80-100 arasındadır.²⁵ Takip süresi uzadıkça GS ve MS oranlarında düşme izlenmektedir ama bu oranlar diğer tedavi yöntemlerinden farklı değildir.²²⁻²⁶

Tümör Kontrolü (Lokal Kontrol):

Tümör büyümesinin durması veya gerilemesi olarak ifade edilen lokal kontrol kendi olgularımızda ilk 2 yıl için %94, 5 Yıl için ise %88 olarak saptandı.²⁵ Yayınlanmış diğer geniş serilerde Kaplan-Meier analizine göre benzer şekilde üç yıllık lokal tümör kontrol oranı %88, beş yıllık tümör kontrol oranı ise olarak %71 olarak bildirilmiştir.^{23,26-27} Bir başka yayında ise 217 hastanın uzun süreli takibinde beş yıllık takipte tümör kontrol oranı %95, on yıllık takipte tümör kontrol oranı %92 olarak bildirilmektedir.²⁸ Eibl-Lindner ve ark. verilerine göre tedavi

sonrası tümör kalınlığında ortalama düşüş yaklaşık 2.4 mm, taban çapında ortalama daralma da 1 mm'nin üzerindedir.²⁸

Cyberknife tedavisinde eğer lokal tümör kontrolü sağlanamazsa ikincil olarak tedavinin tekrarlanma imkanı da vardır.²³ İlk tedavi sonrası tümörde büyüme saptanan olgularımızda 20Gy total dozda tedavi tekrarı yapmaktayız. Bu şekilde ikincil tedavi uyguladığımız olguların yaklaşık yarısında kontrol sağlayabildik.²⁵ (Şekil 4)



Şekil 4: Cyberknife tedavisi uygulanan uvea malign melanomlu bir hastanın tedavi öncesi ve tedavi sonrası görüntüleri. (A) Büyük uvea malign melanomu tedavi öncesi. (B) Aynı hastanın Cyberknife tedavisi sonrası renkli fundus görüntüsü (C) Lezyonun tedavi öncesi oftalmik ultrasonografi görüntüsü (D) Lezyonun Cyberknife tedavisi sonrası regrese görüntüsü

Gözün Korunması

Enükleasyon dışı tüm diğer tedavilerde olduğu gibi Cyberknife tedavisinin de ikinci temel hedefi gözün korunmasıdır. Enükleasyon uygulanmadan tümörün kontrol altına alınması gözün korunması olarak ifade edilir; bu nedenle tümör kontrolü ile gözün korunması genelde doğru orantılıdır. Bunun yanında gözün korunmasında etkili olan bir diğer faktör de radyoterapi sonrası gelişen neovasküler komplikasyonlardır. Bu nedenle gözün korunma oranı tümör kontrol oranından bir miktar düşük olabilir. Kendi olgularımızda Cyberknife SRT sonrası iki yıllık sürede göz korunma oranı lokal tümör kontrol oranı ile eşittir (%94).²⁵ Beş yıllık süreçte ise neovasküler glaukom nedeniyle uygulanan enükleasyonlar ile %87 oranına düşmüştür.²⁸ Yazıcı ve ark.'nın çalışmalarında ise üç fraksiyone Cyberknife SRT sonrası lokal tümör kontrolü %82 iken göz korunma oranı %77 olarak bildirilmiştir.²⁸ Benzer şekilde üç fraksiyone dozda 60-70 Gy total doza karşılık gelecek şekilde yapılan uygulamalar sonrası Dunavoelgy ve ark.'nın³⁰ serilerinde de göz korunma oranları tümör kontrol oranlarının belirgin olarak altında gö-

züklemektedir ve beş yıllık izlemde göz korunma oranı %78 ve 10 yıllık izlemde %72 olarak bildirilmiştir. Dunavoelgy³⁰ ve Yazıcı²⁹ serilerinde neovasküler komplikasyonlar nedeniyle sekonder enükleasyon sayısı tümör nedeniyle primer enükleasyon sayısından çok daha fazladır ve bunun total uygulanan radyasyon dozunun yüksek tutulması ile ilişkisi olabilir.

Gözün korunması görme olmasa dahi hastanın yaşam kalitesini artıran bir faktördür.³¹

Görmenin Korunması

Tedavinin verildiği nokta göz önüne alındığında tedavi sonrası görme aynı düzeyde kaldı ise veya daha iyi ise, bunu, görmenin korunması olarak tanımlıyoruz. Görmenin korunması, tedavi yönteminden ziyade, tümör büyüklüğü, yerleşimi, subretinal sıvının varlığı, maküla ödemi ve genel olarak radyasyona bağlı komplikasyonlar ile ilişkilidir.

Önceki çalışmalar, fraksiyone ışın verilse de yüksek total doz uygulanan serilerde 5 yıl sonrası periyotta görme keskinliğinde önemli düşüşler olabileceğini göstermektedir.²⁹⁻³⁰ Dunavoelgy ve ark.'nın total doz olarak 50-70 Gy SRT uyguladığı serisinde başlangıçta olguların %80'i 0.1 ve üzeri görüyorken, SRT'den 18 ay sonra olguların sadece %42'si 0.1 ve üzeri görmektedir.³⁰ Tek seansta 21 Gy tedavi dozunda Cyberknife SRT uyguladığımız olguların ilk 18 aylık takibinde olguların %80'inde başlangıç görmenin korunduğunu gözlemledik.²⁵ Ancak 18 aydan sonra görmenin korunma oranı %50 olarak saptandı. Görmede belirgin azalmaya en çok neden olan faktör orta-büyük melanom olgularında gördüğümüz toksik tümör sendromu idi.²⁵

Toksik Tümör Sendromu:

Radyoterapi sonrası nekroze uvea melanom tümör dokusunun göz içinde kalmaya devam etmesi, radyasyona bağlı vaskülopatiyeye ilave olarak bir inflamatuvar ve neovasküler etki de oluşturmaktadır. Terminolojik olarak Damato³² tarafından ilk olarak tanımlanan toksik tümör sendromu, radyasyon retinopati, eksudatif retina dekolmanı ve neovasküler glaukom kombinasyonu ile görülen bir antitedir.³² Oluşmasında en önemli risk faktörleri tümör büyüklüğü, retina ve siliyer cisim invazyonu, diyabet mevcudiyeti ve ilk tanı esnasında retina dekolmanı mevcudiyeti olarak ifade edilebilir.^{25,32} Doku bazında VEGF üretiminde artış, dokusal oksijen parsiyel basıncında azalma ve bölgesel venöz drenajın bozulması, bölgesel ödem, damar dışına sıvı sızması ve inflamasyon ile sonuçlanmaktadır. Tümör nekroz sendromu geliştiğinde neovasküler glaukom ve eksudatif retina dekolmanı riski belirgin olarak artmaktadır. Toksik tümör sendromu geliştiğinde endorezeksiyon ile nekrotik tümör dokusunun çıkarılması tümör nekroz sendromuna bağlı komplikasyonları önemli ölçüde azaltabilir.³³

Cyberknife uygulaması sonrası olgularımızda %13'ünde toksik tümör sendromu gelişmiştir ve bu olguların tamamı orta-büyük melanom grubunda olan tümörlerdi. Bu olgular-

da anti VEGF, intravitreal steroidler, lazer fotokoagülasyon ve vitrektomi ile endorezeksiyon ile toksik tümör sendromu gelişen olguların %75'i enükleasyon ile sonuçlanacak ağır neovasküler glom gelişmeden kontrol altına alınabilmektedir.²⁵

Radyasyon Retinopati ve Neovasküler Glom

Radyasyon retinopati, makülopati ve optik nöropati herhangi bir iyonize radyasyona maruz kaldıktan sonra gelişebilmektedir. Retinada radyasyon maruziyetinin düzeyi kritik eşik değerler ile ilişkidir. Retina için toksik eşik radyasyon değeri 30 Gy (3000 cGy)'dir. Total radyasyon dozu 45 Gy üzeri ve Fraksiyon başına 2 Gy'in üzerinde Radyasyon etkilerinin görülme ihtimali belirgin olarak yükselmektedir. Radyasyon dozu 70 Gy üzerine çıktığında gözlerin %85'inde birkaç ay içerisinde radyasyon retinopatisi ortaya çıkmaktadır.^{10,15} DM, HT gibi eşlik eden hastalıkların varlığında ve kemoterapi altında olan olgularda bu eşik değerler düşmektedir.¹⁴

Radyasyon retinopati gelişiminde tümör büyüklüğü (orta ve büyük tümör varsa), Tümör kalınlığı (Kalınlık > 6 mm ise), tümör yerleşimi (posterior ve maküla yerleşimli tümör varsa), optik sinire mesafe (optik sinire ne kadar yakın ise), total ışın dozu (doz ne kadar yüksekse), güvenli sınırlar dışına taşan tedavi (sağlam dokunun ışına maruziyeti fazla ise) ve kişisel faktörler (genetik yatkınlık, genç yaş, diyabetes mellitus varsa) radyasyon retinopati, makülopati ve optik nöropati gelişim riski artmaktadır.³⁴

Bu nedenlerle, UM'da uygulanan tedavi yöntemi yanında yukarıda sıralanan parametreler de radyasyon retinopati oranlarını irdelerken dikkate alınmalıdır. Örneğin Siedelcki ve ark.'nın çalışmalarında, Ruthenium plak tedavisi ile proton radyoterapi sonuçlarını karşılaştırdığında proton tedavisinde 6 mm üzeri tümörler çoğunlukta olduğu için radyasyon retinopati oranı görece yüksek gözükmetedir.³⁴ Ancak 6 mm altı tümörü olan olgular ele alınarak yapılan karşılaştırmada radyasyon retinopati oranları her iki radyoterapi yönteminde de benzer oranda bulunmuştur (%13 ve %11). Genel olarak COMS çalışmasında %49 diğer plak brakiterapi çalışmalarında %40 olarak bildirilen radyasyon retinopatisi kendi olgularımızda Cyberknife sonrası %48 civarında bulunmuştur.^{14,25}

Cyberknife serilerinde tedavi dozunun üç fraksiyon ve 60-70 Gy olarak uygulandığı olgularda Neovasküler glom (NVG) oranları %40-48 gibi bildirilmişken, bizim gibi tek seans 21 Gy uygulama sonrası %15-18 oranında saptanmıştır.^{25,29,30} Toksik tümör sendromu varlığı NVG gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Eğer toksik tümör sendromu gelişti ise tümörün sekonder endorezeksiyonu neovasküler glomu geriletebilir. İleri derecede ağrılı gözlerde ise sekonder enükleasyon gerekebilmektedir.^{32,34}

Sonuç

UM'da robotik kontrollü Cyberknife stereotaktik radyoterapi ve Proton teleterapi ile radyoaktif plak brakiterapisine benzer klinik sonuçlar elde edilmektedir. Enükleasyon ile karşılaştırıldığında Cyberknife tedavisi sonrası yaşam kalitesi önemli ölçüde yükselmektedir. Plak brakiterapiye üstünlüğü tümör büyüklüğünden ve yerleşiminden bağımsız olarak tümör kontrolü/tedavi imkanı sağlaması, invaziv olmayan bir girişim olması, cerrahi müdahale gerektirmemesi, maliyetinin düşük olması, hasta için konforlu olması ve tek seansta tedaviye imkanı vermesi olarak özetlenebilir.

Kaynaklar

1. Gill HS, Char DH. Uveal melanoma prognostication: from lesion size and cell type to molecular class. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(3):246-253.
2. Yonekawa Y, Kim IK. Epidemiology and management of uveal melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(6):1169-1184.
3. Stallard HB. Pigmented Tumours of the Eye. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1961;54(6):463-468.
4. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47(5):487-491.
5. Gragoudas ES. Proton Beam Irradiation of Uveal Melanomas: The First 30 Years the Weisenfeld Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(11):4666-4673.
6. Straatsma BR, Fine SL, Earle JD, Hawkins BS, Diener-West M, McLaughlin JA. Enucleation versus plaque irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1988;95(7):1000-1004.
7. Marchini G, Gerosa M, Piovan E, et al. Gamma Knife stereotactic radiosurgery for uveal melanoma: clinical results after 2 years. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1996;66 Suppl 1:208-213.
8. Schmelter V, Hofmann T, Schneider F, et al. Robotic CyberKnife radiosurgery for small choroidal melanomas. *Melanoma Res*. 2022;32(3):192-199.
9. Castro JR, Char DH, Petti PL, et al. 15 years' experience with helium ion radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:989-996.
10. Saornil MA, Egan KM, Gragoudas ES, Seddon JM, Walsh SM, Albert DM. Histopathology of proton beam-irradiated vs enucleated uveal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1112-1118.
11. Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1665-1671.
12. 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;62:1405-1411.
13. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. 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.
14. Berry JL, Dandapani SV, Stevanovic M, et al. Outcomes of choroidal melanomas treated with eye physics: a 20-year review. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(11):1435-1442.

15. Foss AJ, Wheelha NL, Hungerford JL, et al. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1997;81:748-754.
16. Gragoudas ES, Egan KM, Walsh SM, Regan S, Munzenrider JE, Taratuta V. Lens changes after proton beam irradiation for uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1995;119:157-164.
17. Packer S, Rotman M, Salanito P. Iodine-125 irradiation of choroidal melanoma: clinical experience. *Ophthalmology*. 1984;91:1700-1708.
18. KleinedamM, GuthoffR, BentzenSM. Rates of local control, metastasis, and overall survival in patients with posterior uveal melanomas treated with ruthenium-106 plaques. *Radiother Oncol*. 1993;28:148-156.
19. Harbour JW, Murray TG, Byrne SF, et al. Intraoperative echographic localization of iodine 125 episcleral radioactive plaques for posterior uveal melanoma. *Retina*. 1996;16(2):129-134.
20. Odell KR. Review of the poster "Dosimetric comparison of gamma knife radiosurgery vs. 125I plaque brachytherapy in a cohort of choroidal melanomas". *Med Dosim*. 2009;34(2):107-109.
21. Modorati GM, Dagan R, Mikkelsen LH, Andreassen S, Ferlito A, Bandello F. Gamma Knife Radiosurgery for Uveal Melanoma: A Retrospective Review of Clinical Complications in a Tertiary Referral Center. *Ocul Oncol Pathol*. 2020;6(2):115-122.
22. 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(5):369-374.
23. Schmelter V, Schneider F, Guenther SR, et al. Local Recurrence in Choroidal Melanomas following Robotic-Assisted Radiosurgery (CyberKnife). *Ocul Oncol Pathol*. 2023;8(4-6):221-229.
24. Mor JM, Semrau R, Baus W, et al. CyberKnife®: Eine neue Therapieoption bei uvealem Melanom [CyberKnife®: new treatment option for uveal melanoma]. *Ophthalmologie*. 2018;115(4):302-308.
25. Tunc M. Cyberknife stereotactic radiotherapy in choroidal melanoma: Analysis of 55 cases. American Academy of Ophthalmology 2018 Meeting. https://secure.aao.org/aao/meeting-archive?_gl=1*2b8zft*_ga*MTA1MzE1MDA1M-S4xNjg1MzkzMTY5*_ga_3PN52QWGQQ*MTY4NTg2NzE4M-y4xLjAuMTY4NTg2NzE4NS41OC4wLjA.
26. Liegl R, Schmelter V, Fuerweger C, et al. Robotic CyberKnife Radiosurgery for the Treatment of Choroidal and Ciliary Body Melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2023;250:177-185.
27. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol*. 2000;55(2):135-144.
28. Eibl-Lindner K, Fürweger C, Nentwich M, et al. Robotic radiosurgery for the treatment of medium and large uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2016;26(1):51-57.
29. Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, et al. Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiation Therapy for the Treatment of Uveal Melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(1):152-158.
30. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Radiogenic side effects after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):121-128.
31. Klingenstein A, Fürweger C, Mühlhofer AK, et al. Quality of life in the follow-up of uveal melanoma patients after enucleation in comparison to CyberKnife treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):1005-1012.
32. Damato B, Kacperek A, Errington D, Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27(3):151-157.
33. Guberina M, Sokolenko E, Guberina N, et al. Feasibility, Method and Early Outcome of Image-Guided Volumetric Modulated Arc Radiosurgery Followed by Resection for AJCC Stage IIA-IIIB High-Risk Large Intraocular Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(19):4729. Published 2022 Sep 28.
34. Siedlecki J, Reiterer V, Leicht S, et al. Incidence of secondary glaucoma after treatment of uveal melanoma with robotic radiosurgery versus brachytherapy. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(8):e734-e739.



Prof. Dr. Murat TUNÇ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 1992 yılında bitirdi. Uzmanlığını, Dokuz Eylül Üniversitesi Göz Hastalıkları Bölümünden aldı. Uzmanlık sonrası başlıca çalıştığı yerler Wilmer Eye Institute (Nörooftalmoloji), 1994; UCSF, Ocular Oncology Dept. (Oküler Onkoloji), 1996; Kaiser Permanente Medical Center (Retina), 1997; Doheny Retina Institute (Retina) 2004 Uluslararası Fulbright Fellow olarak çalıştı. Daha çok Oküler Onkoloji, Göz Tümörleri ve Tedavisi, Orbita Tümörleri ve Cerrahisi ve Nörooftalmoloji ile ilgilenmektedir. Uluslararası alanda iki patent, 50'nin üzerinde uluslararası makalesi olup yayınlarına 2000'in üzerinde uluslararası atıf almıştır. Çeşitli yurtdışı ve yurtiçi bilimsel kitaplarda bölüm yazarlıkları yapmıştır. 2017 yılında Göz ve Orbita Tümörleri alanında hizmet sunan Tunç Göz Kliniğini kurdu ve halen görevine devam etmektedir.