

Seröz Retina Dekolmanının Yaygınlığının İyot-125 Plak Radyoterapi Uygulamasını Takiben Arka Uvea Melanomunun Gerilemesi Üzerinde Olası Etkileri

Hayyam Kıratlı (*), Sevgül Bilgiç (**), Şansal Gedik (***), Hande Taylan (****)

ÖZET

Amaç: Seröz retina dekolmanı, üvea melanomu olan gözlerde sık rastlanılan bir bulgudur. Bu çalışmada, beş ayrı dekolman tipinde, retina dekolmanının yaygınlığının, I-125 brakiterapisini takiben üvea melanomu gerilemesi üzerindeki olası etkileri incelenmiştir.

Yöntem: Uvea melanomu olan ve I-125 plak brakiterapi ile tedavi edilen 35 göz, tip 0: klinik olarak belirgin retina dekolmanı yok, tip 1: 1 kadranda lokalize dekolman, tip 2: 2 kadranda dekolman, tip 3: tümörü çevreleyen dekolman ve tip 4: total retina dekolmanı olarak sınıflandırıldı. Yerel tümör kontrolü, ultrasonografik tümör kalınlığı ölçümü ile değerlendirildi.

Sonuçlar: Ortalama takip süresi 34.5 aydır. Postoperatif yaklaşık 20. aya kadar, grup 2'deki tümör gerilemesi, grup 0 ve 1'e göre anlamlı olarak daha yavaştır (p=0.031 ve p=0.044). Daha sonra tüm gruplarda benzer oranlarda anlamlı gerileme gözlenmiştir.

Tartışma: Sınırlı sayıda hasta içeren çalışmamıza göre, arka üvea melanomu ile birlikte seröz retina dekolmanı, yaygınlığına bakılmaksızın, tümör yüksekliğinde azalma ile ifade edilen yerel tümör kontrolünde belirleyici bir etken değildir.

Anahtar Kelimeler: Brakiterapi, koroidea melanomu, retina dekolmanı, subretinal mayi

SUMMARY

Possible Effects of The Extent of Exudative Retinal Detachment on the Regression of Posterior Uveal Melanoma Following Iodine-125 Plaque Brachytherapy

Purpose: Serous retinal detachment is a common finding in eyes with uveal melanoma. In this study, possible effects of retinal detachment on the regression of uveal melanoma after I-125 brachytherapy are explored by comparing five arbitrarily chosen patterns of detachment.

Methods: 35 eyes treated with brachytherapy for posterior uveal melanoma were classified as follows: type 0: no associated retinal detachment, type 1: localized detachment in 1 quadrant, type 2: detachment in 2 quadrants, type 3: detachment surrounds the tumour and type 4: total retinal detachment. The outcome of local tumour control was assessed by ultrasonographic tumor thickness measurements.

(*) Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.B.D., Ankara

(**) Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.B.D., Ankara

(***) Uzm. Dr., Başkent Üniversitesi Hastanesi, Göz Hastalıkları A.B.D., Ankara

(****) Dr., Hacettepe Üniversitesi, Göz Hastalıkları A.B.D., Ankara

Yazışma adresi: Doç. Dr. Hayyam Kıratlı, Hacettepe Hastanesi Göz Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara E-posta: hkiratli@hacettepe.edu.tr

Mecmuaya Geliş Tarihi: 23.06.2004
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 21.02.2005
Kabul Tarihi: 03.03.2005

Results: The mean follow-up was 34.5 months. Until approximately 20 months postoperatively, tumour regression was significantly slower in group 2 compared to groups 0 and 1 ($p=0.031$ and $p=0.044$ respectively). After then, there was no difference between groups and all tumours regressed significantly and similarly.

Conclusion: Our data on a limited number of patients suggest that the presence of serous retinal detachment in association with posterior uveal melanoma and its extent and severity is not a determinant factor in the local tumour control in terms of reduction in tumour height.

Key Words: Brachytherapy, choroidal melanoma, retinal detachment, subretinal fluid

GİRİŞ

Seröz retina dekolmanı, arka üvea melanomu olan gözlerde sık rastlanılan bir bulgudur. Muhtelif hasta serilerinde, klinik olarak seröz dekolmanın melanom ile birlikte bulunma sıklığı %80 ile %89.4 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (1,3). Melanom nedeniyle enükleasyon yapılmış gözler incelendiğinde, histopatolojik olarak olguların %99 unda değişik oranda seröz retina dekolmanı ve %88.7 sinde mikroskopik de olsa Bruch membranı delinmesi belirlenmiştir (4). Bazı patofizyolojik mekanizmaların, eksudatif retina dekolmanı oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Tümör üzerindeki koryokapillarisin obliterasyonu sonucunda retina pigment epitelinde (RPE) iskemik oluşabilmektedir (1). RPE nin bu iskemik kısmı, dediferansiyasyona, metaplaziye, proliferasyona ya da atrofiye uğrayarak kan-göz bariyerinin kırılmasına ve subretinal mayinin (SRM) birikmesine neden olmaktadır (1,5). Tümör nekrozu, lenfosit infiltrasyonu ve hemoraji de aynı zamanda kan-göz bariyerinin yıkılmasına katkıda bulunmaktadır (6). Diğer taraftan tümör, bağ dokusu desteğinden yoksun, aktif bir iç dolaşım geliştirmektedir (7). Bruch membranının yırtılması, venöz stazın gelişmesine ve sıkışmış olan damarların sızdırmasına neden olmaktadır (7). Sonuçta, tümör vitreus içine doğru büyüdükçe, retina da çekilmekte ve seröz dekolman artmaktadır (7).

Arka üvea melanomlarına sıklıkla eşlik eden bir bulgu olan seröz retina dekolmanının, tümörün plak radyoterapiye olan yanıtına olası etkileri, tamamen aydınlatılamamıştır. Bugüne kadar, bu konuyu inceleyen yayınlanmış tek bir çalışma vardır (2). Bizim çalışmamızda, hastalarımızdan elde edilen bulgular analiz edilmiş ve yayınlanmış diğer benzer çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇ

Oküler Onkoloji servisimizde izlenen ve Ocak 1996 ile Ocak 1998 yılları arasında I-125 plak brakiterapi ile tedavi edilen arka üvea melanomu olan 35 hastanın verileri incelenmiştir. Siliyer cisim tutulumu da olan hasta-

lar çalışmaya dahil edilmemiştir. Eşlik eden seröz retina dekolmanı indirekt oftalmoskopideki ve B-mod oküler ultrasonografideki görünümüne göre sınıflandırılmıştır. Buna göre bir sınıflandırma şeması oluşturulmuştur. Her gözde, olası bir yırtıklı retina dekolmanını kaçırmamak için skleral indentasyon da yapılmıştır. Subretinal mayinin hareket edebilme özelliği nedeniyle, tüm muayene ve ölçümler hasta sırtüstü yatar durumdayken yapılmıştır. Hastalarımızda ilk muayeneden itibaren var olan beş tip seröz retina dekolmanı gözlemlenmiştir.

Tip 0: Subretinal mayi yok ya da tümör apeksi üzerinde güçlükle saptanabilen sıvı mevcut (Resim 1A): 10 hasta

Tip 1: Bir kadranda seröz elevasyon (Resim 1B): 9 hasta

Tip 2: İki kadranda subretinal mayi (Resim 1C): 5 hasta

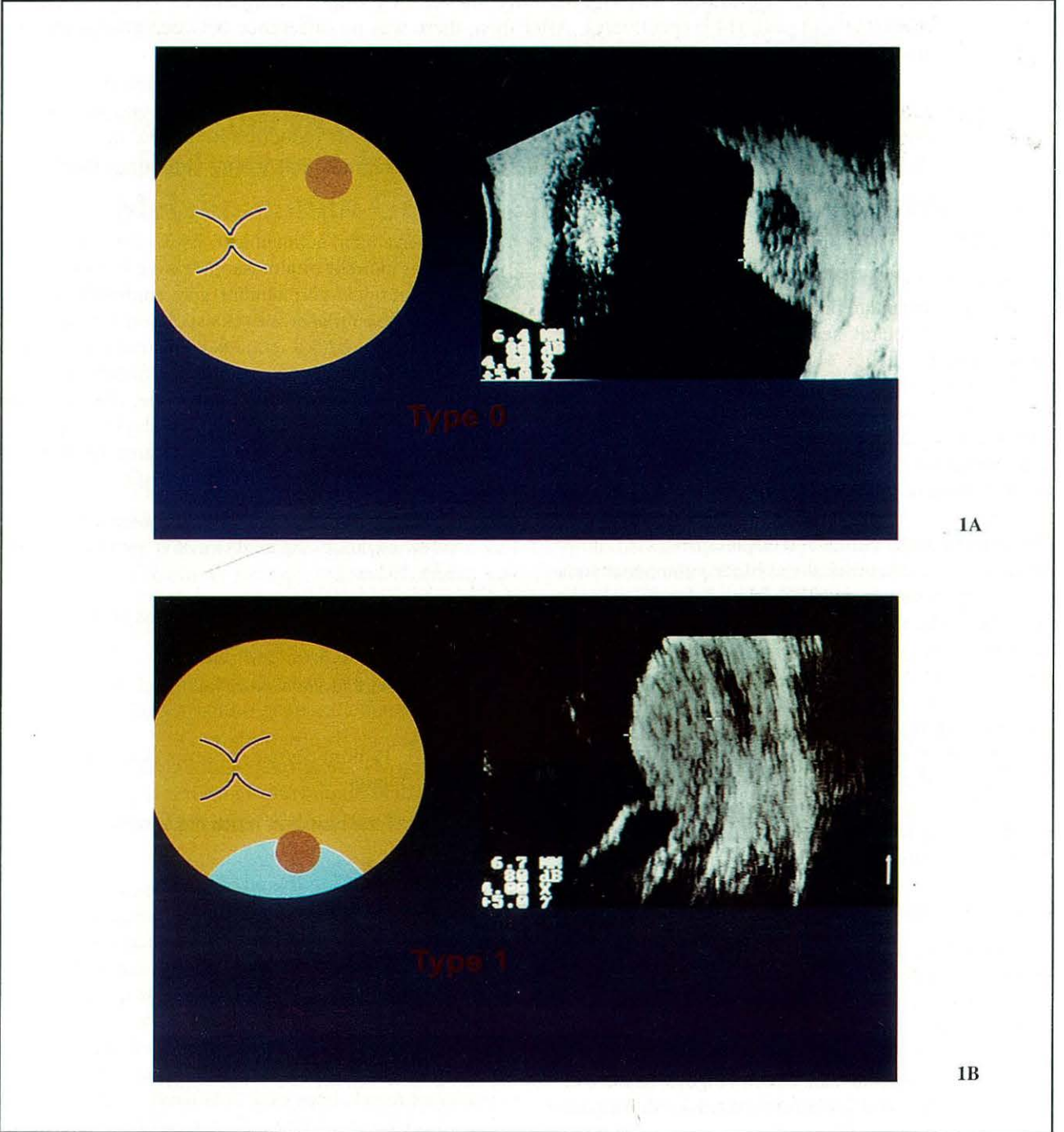
Tip 3: Tümörü çevreleyen seröz dekolman (Resim 1D): 5 hasta

Tip 4: Total eksudatif retina dekolmanı (Resim 1E): 6 hasta

Tümör apeksine 10000cGy dozunda radyasyon verilmiştir. Radyasyon tedavisinin planlanmasında ve radyoaktif plakların yerinin belirlenmesinde, Güney Kaliforniya Üniversitesi 1.50 bilgisayar yazılımı kullanılmıştır (8). Tümör büyürken, kalınlığında genişliğine göre daha belirgin ve büyük değişiklikler geçirmektedir. Bu nedenle tedavinin başarısı için kalınlığın ölçülmesi ve esas alınması daha uygun bulunmaktadır (9). Tedaviyi takiben temel alınan esas ölçüt tümörün ultrasonografi ile ölçülen yüksekliğidir. Hastalar tedavi sonrasındaki ilk altı ay iki ayda bir, daha sonra 4 ayda bir görülmüştür.

Her gruptaki tümör gerilemesi Wilcoxon Signed Ranks testi ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar Kruskal-Wallis testi kullanılarak yapılmıştır.

Resim 1. Üvea melanomu ile birlikte olan A: Tip 0, B: Tip 1

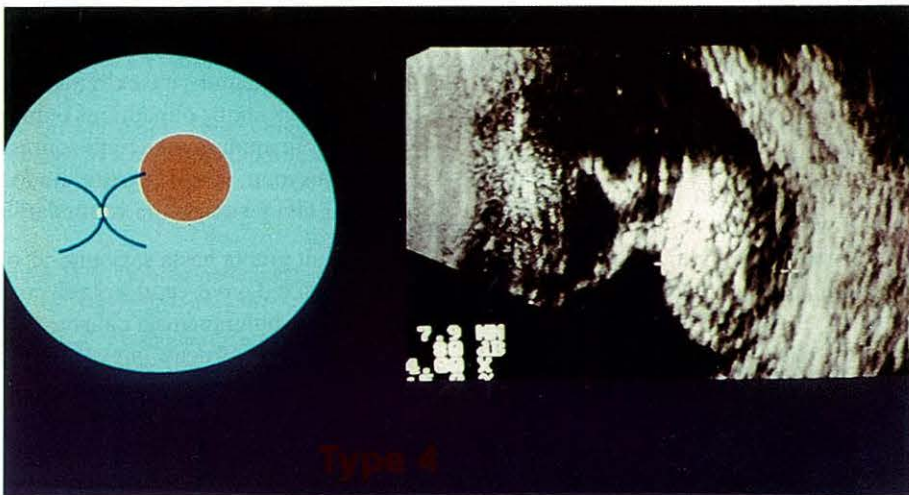
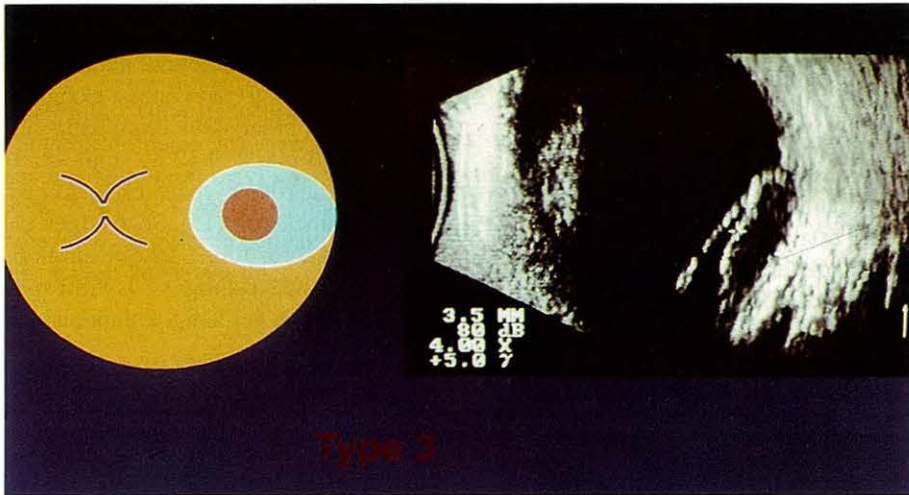
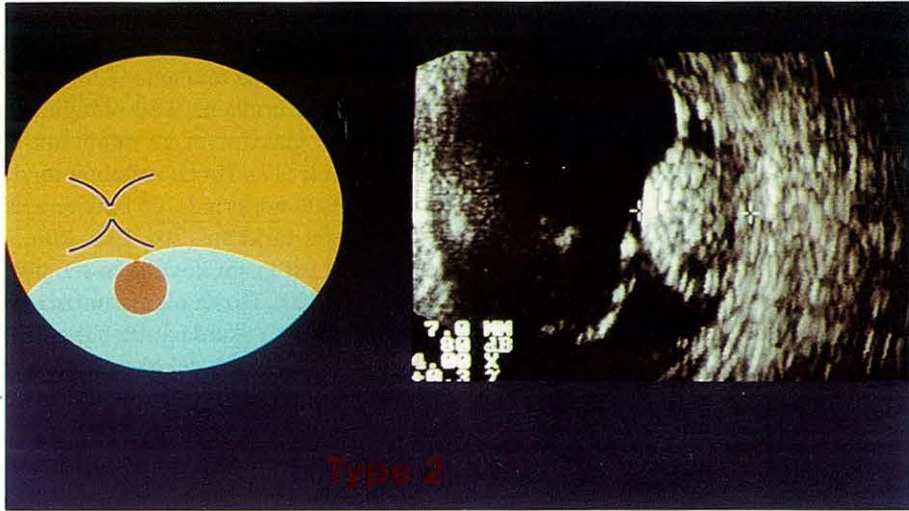


SONUÇLAR

Tedavi öncesinde ve brakiterapi sonrasında son muayenede elde edilen tümör kalınlığı değerleri tablo 1 üzerinde gösterilmiştir. Sklera yüzeyi üzerindeki ortalama doz 293.2 cGy/saat (164.3-487.2 cGy/saat) olarak hesaplanmıştır. Ortalama takip süresi 34.5 aydır (17-55

ay). Kruskal-Wallis testine göre, beş grupta da preoperatif ve postoperatif tümör yükseklikleri arasında anlamlı bir fark yoktur ($p=0.223$ ve $p=0.08$). Wilcoxon Signed Ranks testi ise, brakiterapiyi takiben her grup içinde tümör kalınlığında anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (Tablo 1). Postoperatif 20 aya kadar, grup 0 ile grup 2 arasında ($p=0.031$) ve grup 1 ile grup 2 arasında

Resim 1. Üvea melanomu ile birlikte olan C: Tip 2, D: Tip 3 E: Tip 4 seröz retina dekolmanlarının şematik ve B-mod ultrasonografik görüntüleri



($p=0.044$), tümör yüksekliğinde azalma açısından anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplar arasında tümör yüksekliğinde azalma miktarı açısından olan fark bu süreden sonra anlamını kaybetmiştir ($p=0.687$). Sonuçta tümör yüksekliğinde gerileme miktarı anlamlıdır ve her grupta benzerdir.

TARTIŞMA

Üveanın melanositik lezyonlarıyla birlikte subretinal mayi varlığı sıklıkla hastalık aktivitesinin ya da malin dönüşümün bir işareti olarak kabul edilmiştir. Yırtıklı retina dekolmanındaki subretinal mayi ile karşılaştırıldığında, üvea melanomunda eşlik eden eksüdasyon daha kalındır ve daha fazla protein içerir (7). Bu mayi, subretinal presipitatları oluşturan, lipid damlacıkları fagosite etmiş, melanin ve lipofuskin de içeren çok sayıda makrofaj içermektedir (10). Yüksek besleyici özelliğe sahip olan bu eksuda, stroma ya da damarsal desteğe gerek kalmadan tümör hücrelerinin çoğalması için mükemmel bir kültür ortamı oluşturmaktadır (11). Subretinal mayi miktarı arttıkça, pigment yüklü makrofajlar ve pigment hücrelerin sayısında ve göz içinde, retinanın iç tabakalarında uzak bölgelere doğru migrasyonunda da paralel bir artış olmaktadır (1). Ancak, subretinal mayinin, metastaz kapasitesine sahip yaşayan melanom hücreleri için hipotetik depo fonksiyonu olduğunu destekleyen inandırıcı bir kanıt yoktur. Bu bilgi çelişkili kalsa da, istatistiksel analizler üveal melanomların diğer özelliklerinin retina dekolmanı tarafından etkilendiğini göstermektedir. Eşlik eden retina dekolmanı, radyoterapi sonrasında rubeozis gelişimi için kayda değer bir risk faktörü oluşturmaktadır (12). Retina dekolmanı varlığı ayrıca, melanositik koroidal lezyonun genişlemesini önceden saptayabilmek için önemli bir klinik parametredir (13). Anlamlı olmasa da, retina dekolmanı üveal melanomun mortalitesinin değerlendirilmesinde klinik prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (14).

Brakiterapi sonrasında tümör gerilemesi, tümör sitolojisi, lezyonun boyutu ve yeri, tümör içinde iskemi seviyesi ve doz gibi pek çok faktöre bağlı gözükmektedir. Plak brakiterapi sonrası yerel başarısızlık oranı %10-15 arasındadır (15). Regresyon için ortalama bir cevap ve süre olmadığı; yükseklikte değişme miktarı ve yönünün ise her tümör için ortak olduğu gösterilmiştir (16). Arka üvea melanomlarının çoğu düz bir skara dönüşmez (17). Abramson ve ark. (18) dört tip değişme paterni tanımlamışlardır: tedavi sonrasında hızla küçülme (tip D), tümör yüksekliğinde %15 den az küçülme (tip S), büyümeye devam eden kitle (tip I) ve durduktan sora yeniden büyümeye başlayan melanom (tip RG). Tümör yüksekliğinde yüzde olarak azalma sıklıkla geniş

tümörler için kullanılır ve küçülme genelde 48 ayda durur (16,18). Onyedinci olgulu bir çalışmada, radyasyon sonrası tümör küçülme hızının tedavi öncesi tümör büyüme hızı ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (17). Cruess ve ark. (17) tümör kalınlığındaki değişikliğin 6. ayda ortalama %20, 12. ayda ortalama %30 ve 54. ayda ortalama %50 olduğunu bulmuştur. Tümörün bazal maksimum ve minimum ölçümleri arasında fark yoktur (17). Bruch membranını delerek mantar şekline almış tümörlerin I-125 brakiterapisini takiben gerileme paterni farklıdır (20). Esas kitle küçülmemekte ancak mantarın üst kısmı koyulaşan rengiyle varlığını sürdürmektedir (20). Bizim olgularımızda da benzer bir patern gözlenmiştir. Yukarıda atıfta bulunulan çalışmaların hiçbirinde seröz retina dekolmanı üvea melanomunun regresyonunu etkileyen bir faktör olarak ele alınmamıştır. Yakın tarihte yayımlanan bir çalışmada retina dekolmanında azalmanın plak tedavisine olumlu cevapta ilk bulgu sayılabileceği ve dekolmanda azalma yoksa tedaviye de cevap olmadığı yönünde yorumlanabileceği belirtilmektedir (15). Başlangıçta seröz retina dekolmanı olan tümörler daha büyük çaplı ve daha kalın olmakta ve büyük tümörlerde subretinal mayi daha uzun sürede emilmektedir (15). Tedavi öncesi eksudatif retina dekolmanı varsa yerel başarısızlık oranı daha yüksek olmaktadır ve buna bağlı olarak 9-12 ay sonra tümör ve retina dekolmanında gerileme yoksa ek tedavi uygulamanın gereği vurgulanmaktadır (15). Sözü edilen çalışmada hastaların %90'ında seröz retina dekolmanının 6. ay sonunda en az %25 oranında azaldığı ve 1. yılın sonunda ise %90 hastada tamamen gerilediği bulunmuştur (15).

Brieden ve ark.(2) Ruthenium-106 plaklarıyla tedavi edilen 28 hastada, seröz retina dekolmanının melanomun cevabı üzerine etkilerini bildirmiştir. Ortalama skleral doz 9.12 Gy/saattir. Postoperatif 3. ayda, hastaların %65'inde eksudatif retina dekolmanı küçülürken, tümör %40.9 unda gerilemektedir. Birinci yılda, bu küçülme %61.13 ü bulmuştur. Araştırmacılar, dozun retina dekolmanının çözülmesine etki etmediğini ve tedavi öncesi seröz dekolmanın yüksekliğinin tedavi sonucunda belirleyici bir faktör olmadığını bulmuşlardır. Eksudatif retina dekolmanının brakiterapi sonrası 3. ayda %50 gibi hızlı regresyonu, tümör regresyonu için iyi bir prognostik faktör olduğu sonucuna varmışlardır (2).

Her alt grupta hasta sayısının az olması, tümör nüsunün veya tedaviye yanıt vermeyen tümörlerin olduğu alt grupların bulunmaması çalışmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır. Ancak, ulaşılan sonuçlar, Brieden ve ark.(2)'nin sonuçlarını tamamlar niteliktedir. Bizim gözlemlerimize göre, boyut ve yayılımına bakmaksızın arka üvea melanomu olan bir gözde seröz retina dekolmanı varlığı, tümörün I-125 brakiterapisine verdiği yanıtı be-

Tablo 1. Ultrasonografik olarak tümör yüksekliklerinin I-125 brakiterapi öncesi ve sonrasındaki seröz retina dekolmanı tiplerine göre gruplanmış hastalardaki ölçümleri

Grup	Minimum (mm)	Maksimum (mm)	Ortalama (mm)	Ortalama küçülme ± standart sapma (mm)	P değeri
0 Önce* Sonra^	3.1 0	8.9 5.1	6.4 3.6	2.80 ± 1.27	0.005
1 Önce* Sonra^	3.7 1.7	11.5 6.6	7.5 3.6	3.99 ± 3.25	0.008
2 Önce* Sonra^	6.9 3.0	12.7 11.8	9.1 7.2	1.9 ± 1.9	0.046
3 Önce* Sonra^	4.8 1.9	12.0 7.1	8.4 5.1	3.34 ± 2.8	0.043
4 Önce* Sonra^	4.5 4.0	12.5 9.6	8.5 5.9	2.66 ± 1.71	0.043

* Tedaviden önce ^ Tedaviden sonra

İrileyen bir faktör değildir. Total dekolmanla birlikte olan tümörler bile anlamlı gerileme gösterebilmektedir. Bundan sonraki aşamada subretinal mayi içindeki mikroçevreyi odak alarak, özellikle tedaviyi takiben büyümeyi aktive ve inhibe eden faktörler arasındaki dengeyi inceleyecek yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Lahav M, Gutman I: Subretinal pigment cells in malignant melanoma of the choroid. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 239-244
- Brieden SR, Schimidt J, Kroll P: Seröse Begleitablato Ein parameter für das Ansprechen des malignen Melanoms auf Brachytherapie? *Ophthalmologie* 1999; 96: 1-5
- Peyster RG, Augsburger JJ, Shields JA, et al: Choroidal melanoma: Comparison of CT, funduscopy, and US. *Radiology* 1985; 156: 675-680
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic characteristics of uveal melanomas in eyes enucleated from the collaborative ocular melanoma study. COMS Report no. 6. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 745-766.
- Damato BE, Foulds WS: Tumour-associated retinal pigment epitheliopathy. *Eye* 1990; 4: 382-387
- Küchle M, Nguyen NX, Naumann GO: Quantitative assessment of the blood-aqueous barrier in human eyes with malignant or benign uveal tumours. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 521-528
- Zimmerman LE: Malignant melanoma of the uveal tract. In: Spencer WH, ed: *Ophthalmic pathology. An atlas and textbook.* Philadelphia, W.B Saunders Company, 1986; 2072-2139.
- Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, et al: An interactive treatment planning system for ophthalmic plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 679-687
- Char DH, Heilborn DC, Juster RP, Stone DR: Choroidal melanoma growth patterns. *Br J Ophthalmol* 1988; 67: 575-578
- Tagaki T, Tsuda N, Watanabe F, Nogushi S: Subretinal precipitates of retinal detachments associated with intraocular tumors. *Ophthalmologica* 1988; 197: 120-126
- Wolter JR: Fluid state of malignant choroidal melanoma growth presenting as exudative retinal detachment. *Ophthalmologica* 1989; 199: 34-40
- Foss AJE, Whelehan I, Hungerford JL, et al: Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for the uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 748-754
- Augsburger JJ, Schroeder RP, Territo C, Gamel JW, Shields JA: Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 911-917
- Augsburger JJ, Gamel JW: Prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer* 1990; 66: 1596-1600
- Harbour WJ, Ahmad S, El-Bash M: Rate of resolution of exudative retinal detachment after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1463-1469
- Servodidio CA, Abramson DH, McCormick B, Foss D: Choroidal melanoma responses after brachytherapy treatment. *Acta Ophthalmol Scand* 1992; 70: 687-689

17. Cruess AF, Augsburger JJ, Shields JA, Brady LW, Markoe AM, Day JL: Regression of posterior uveal melanomas following cobalt-60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1716-1719
18. Abramson DH, Servodidio CA, McCormick B, Fass D, Zang E: Changes in height of choroidal melanomas after plaque therapy. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 359-362
19. Augsburger JJ, McNeary BT, von Below H, Gamel JW, Shields JA, Brady LW, Markoe AM, Day JL: Regression of posterior uveal melanomas after cobalt plaque radiotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1986; 224: 397-400
20. Robertson DM: Choroidal melanomas with collar-button configuration Response pattern after I-125 brachytherapy. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 771-775