

Koroidal Melanomlu Bir Olgunun Gamma Knife Radyocerrahi Yöntemi ile Tedavisi: 2 Yıllık İzlem

A Choroidal Melanoma Case Treated with Gamma Knife Radiosurgery:
2 Years Follow-Up

Feride Aylin GÜN¹, Şengül ÖZDEK², Gökhan KURT³, Berati HASANREİSOĞLU⁴

Olgu Sunumu

Case Report

ÖZ

İntraoküler kitle ön tanısıyla kliniğimize refere edilen 34 yaşındaki kadın hastada, fundus muayenesi, ultrasonografi bulguları, fundus floreseinin angiografi ve orbita MRI incelemeleriyle eksudatif retina dekolmanı ile birliktelik gösteren koroid malign melanomu tanısı konuldu. Tümör boyutlarının çok büyük olması (15x10x10mm) nedeniyle plak radyoterapiye uygun bulunmamaktaydı. Enükleasyona alternatif tedavi seçeneği olarak Gamma Knife Radyocerrahi (GKR) tedavisi önerildi. GKR yüksek dozda radyasyon tedavisinin hedeflenen dokuya tek dozda verilmesini sağlayan bir tedavi yöntemidir. GKR uygulaması sonrası erken dönemde eksudatif dekolmanı arttı. Dokuzuncu aydan itibaren küçülmeye başlayan kitle 2. yıl sonunda 7x10x7mm boyutlarına geriledi. Sonuç olarak büyük koroid malign melanomlarında GKR enükleasyona alternatif bir tedavi seçeneği olarak hastaya sunulabilir.

Anahtar Kelimeler: Gamma knife radyocerrahi, koroid malign melanomun tedavisi.

ABSTRACT

A 34 year old woman suffering from vision loss on the right eye for a month was referred to our clinic with the diagnosis of intraocular mass. According to fundus examination, orbital ultrasonography, fluorescein angiography and orbital MR imaging findings, she was diagnosed as choroidal malign melanoma with exudative retinal detachment. The tumor size was very large (15x10x10mm) so that it was not suitable for plaque radiotherapy. As an alternative treatment to enucleation, Gamma Knife Radiosurgery (GKR) was offered to the patient. GKR is a treatment method that includes high dose radiation applied to the target tissue in a single dose. After GKR treatment in the early period the exudative detachment increased. But tumor started to get smaller starting from 9th month of treatment and became 7x10x7mm at the end of the 2nd year. GKR seems to be a good alternative treatment to enucleation for cases with large choroidal malign melanoma.

Key Words: Choroidal malign melanoma treatment, gamma knife radiosurgery.

Ret-Vit 2009;17:217-221

Geliş Tarihi : 20/06/2008

Kabul Tarihi : 27/08/2008

Received : June 20, 2008

Accepted : August 27, 2008

- 1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz A.D., Ankara, Dr.
- 2- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz A.D., Ankara, Doç. Dr.
- 3- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji A.D., Ankara, Yard. Doç. Dr.
- 4- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz A.D., Ankara, Prof. Dr.

- 1- M.D.Assistant, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
GÜN F.A., drferideaylin@hotmail.com
- 2- M.D.Associate Professor., Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
ÖZDEK S., sozdek@gazi.edu.tr
- 3- M.D.Assistant Professor., Gazi University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery Ankara/TURKEY
KURT G.,
- 4- M.D. Professor., Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY
berati@gazi.edu.tr

Correspondence: M.D., Feride Aylin GÜN
Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Ankara/TURKEY

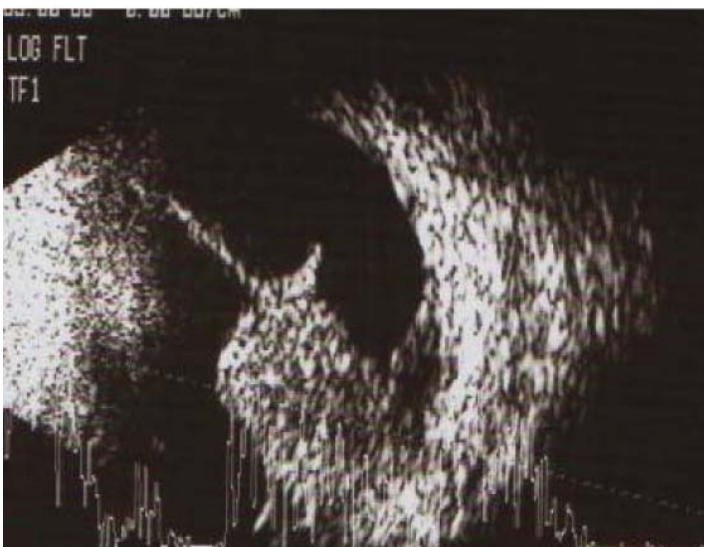
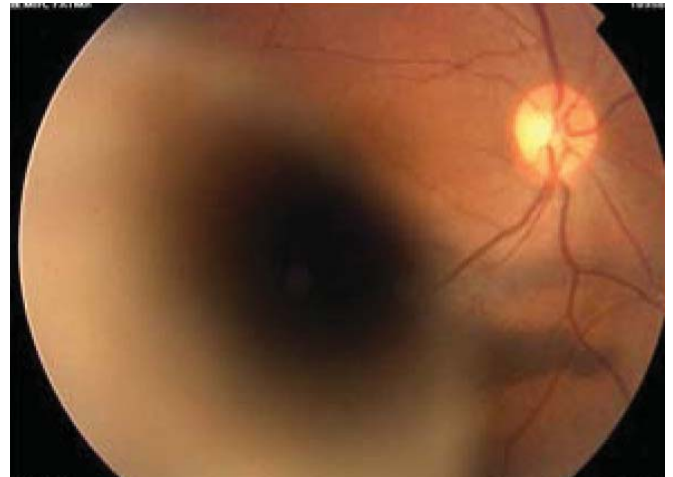
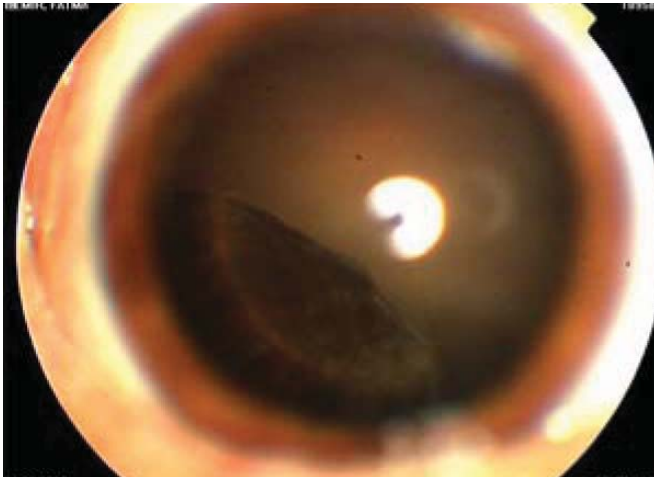
GİRİŞ

Yetişkinlerde en sık görülen primer intraoküler malignansi koroid malign melanomlarıdır. Uvea dokusu melanomlarının tanısı sıklıkla klinik özelliklerine dayanır, biyopsi nadiren gerekir. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) sonuçlarında tanısal doğruluğun %99.5 olduğu görülmüştür. Vakaların yaklaşık %50'sinde ilk tanıdan 2-3 yıl sonra uzak metastaz görülmektedir.^{1,2} Tedavinin amacı, gözü korurken tümörün kontrolünü sağlamak ve metastazı önlemektir.² COMS, oküler melanomları tümör çapını ve kalınlıklarını esas alarak büyüklüklerine göre küçük, orta ve büyük tümör olarak sınıflandırmıştır.³

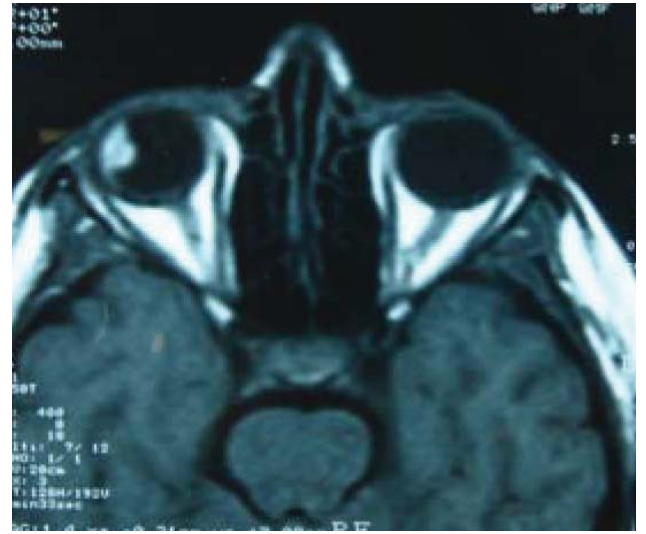
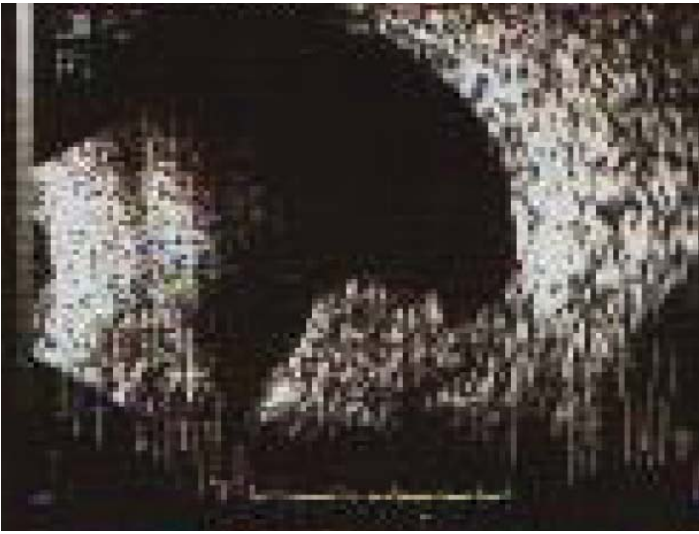
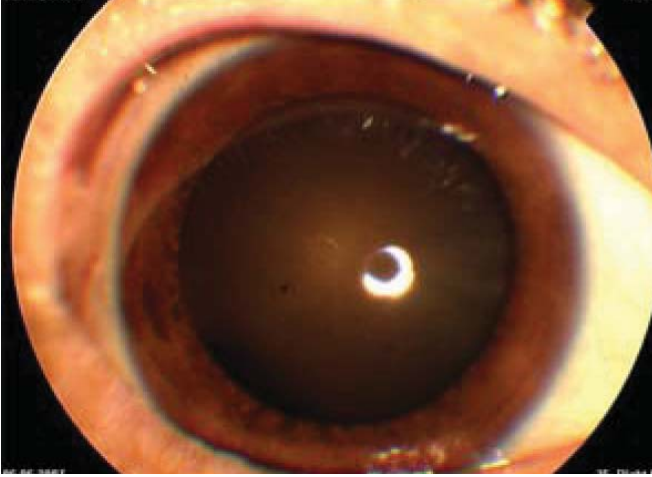
Koroid melanomu için çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Son yıllara kadar enükleasyon tek tedavi seçeneği iken günümüzde gözün ve mevcut olan görmenin korunması için alternatif tedavi seçenekleri uygulanmaktadır. Küçük tümörler için lokal tedavi seçenekleri; krioterapi, lazer fotokoagülasyon, transpupiller termoterapi, lokal rezeksiyon ve fotodinamik tedavidir.⁴⁻⁶ Orta ve bazı büyük tümörlerde brakiterapi, yüklü partikül radyoterapi veya Gamma Knife Radyocerrahisi (GKR) tercih edilebilir.⁴

Yapılan çeşitli çalışmalarda, metastatik yayılımı önleme kalım açısından enükleasyonun alternatif tedavilere bir üstünlüğü olmadığı görülmüştür.⁴ Küçük ve orta boyutlu koroid melanomlarında brakiterapi birinci tedavi seçeneği olarak yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda küçük üvea melanomlarının tedavisinde brakiterapi-nin, enükleasyona iyi bir alternatif tedavi olduğu görülmüştür.^{2,5,7,8} Proton ışınları ya da Helyum iyonları ile yüklü partikül radyoterapi (RT), büyük üvea melanomlarında enükleasyona alternatif olarak uygulanabilmektedir. Ancak çok az sayıda merkezlerde bulunmaktadır ve oldukça pahalı bir tedavidir. Büyük melanomların tedavisinde yüklü partikül tedavisine alternatif olarak GKR'de son yıllarda gündeme gelmiştir.^{6,9} Büyük ya da optik sinire yakın yerleşimli olması nedeniyle brakiterapiye uygun olmayan üvea melanomlarında hastaların gözlerini ve mevcut olan görmelerini korumak için GKR ile tatmin-kar sonuçlar bildirilmektedir.^{4,6,10,11}

Bu çalışmada, büyük bir koroid melanomunun tedavisinde uygulanan gamma knife radyocerrahisi sonrası izlem ve tümörün tedaviye cevabı irdelenmiştir.



Resim 1a: Olgunun ön segment fotoğrafında pupil aralığından izlenen kitle. **1b:** Sağ gözün fundus fotoğrafında vitreusa uzanan anterior yerleşimli hiperpigmente koroid kitlesi ve papilla inferiorunda subretinal hemorajiler görülmekte. **1c:** Ultrasonografide mantar şeklinde vitreye uzanan ve beraberinde eksudatif retina dekolmanı da bulunan tipik koroid melanomu görülmekte **1d:** Kitlenin MR görünümü. Kitle boyutları 15x10x10 mm.



Resim 2a: Tedaviden 2 yıl sonra ön segment fotoğrafında kitlenin pupil aralığından görülmediği dikkat çekiyor. **2b:** Tedavi sonrası 9. aydan itibaren kitlenin küçüldüğü, retina dekolmanının tamamen kaybolduğu ve periferde dekolmanın gerilemesine bağlı pigmenter değişiklikler geliştiği izlenmektedir. **2c:** Ultrasonografide tümör boyutlarında belirgin küçülme (7x10x7 mm) izlenmektedir. **2d:** Orbita MR, tümör boyutlarında belirgin küçülme (~9x8x7 mm) izlenmektedir.

OLGU SUNUMU

Otuz dört yaşında kadın hasta 1 aydır sağ gözünde görme azalması şikayeti ile başvurduğu bir merkezden intraoküler kitle ön tanısıyla kliniğimize gönderildi. Hastanın öyküsünden herhangi bir sistemik hastalığı olmadığı öğrenildi. Yapılan oftalmolojik muayenesinde görme keskinliği sağ gözde el hareketi düzeyinde (EH), sol gözde ise tamdı. Ön segment muayenesi, sağ gözde lens arkasında temporalde bir kitle görünümü dışında her iki gözde normaldi. Göz dibi muayenesinde sağ gözde alt temporalde dilate pupil aralığından da görülebilen, vitreye uzanan, beraberinde seröz retina dekolmanının eşlik ettiği kitle ve yine alt temporalde tümör dışındaki alanda subretinal hemoraji bandları izlenmekteydi (Resim 1a-b). Sol göz muayenesi normal idi. Orbita ultrasonografisinde (USG) 15x10x10 mm boyutlarında, mantar şeklinde, koroid ekskavasyonu ve orbitada gölgelenmeye neden olan, beraberinde eksudatif retina dekolmanını bulunan kitle izlenmekte idi (Resim 1c). A-mod'da ise kitlenin başlangıçta yüksek yansıtıcılık gösterdiği ve sonra giderek azalan düşük orta yansıtıcılıkta iç ekojeniteye

sahip olduğu görüldü. Hastadan meme CA, akciğer CA, ve malignansiler ve muhtemel metastazları açısından onkoloji konsültasyonu istendi. Floresein anfiografi (FA)'de kitlede geç lekelenme tarzında boyanma ile RPE düzeyinde erken punktat floresans, geç hiperfloresans ile uyumlu yıldızlı gökyüzü görünümü mevcuttu. Orbita MR incelemesinde 15x10x10 mm boyutlarındaki lezyonun sklera ya veya orbitaya invazyon göstermediği görüldü (Resim 1d). Sistemik tarama sonrası herhangi bir başka primer veya sekonder maligniteye rastlanmayan hasta koroida malign melanomu olarak değerlendirildi.

Tümörün büyük boyutlarda olması ve plak radyoterapiye uygun olmaması nedeniyle enükleasyona alternatif tedavi seçeneği olarak ve hastanemizde Beyin ve Sinir Cerrahi A.D.'a bağlı Gamma Knife Radyocerrahi ünitesinin bulunması nedeniyle, hasta bilgilendirilip onam formu alındıktan sonra 1 kür GKR uygulandı. Lokal anestezi altında hastaya stereotaktik çerçeve takılmasını takiben göz hareketlerini engellemek amacıyla retrobulber lokal anestetik enjeksiyonu sonrası Leksel Gamma-Knife model C Gamma plan C ile tek matris alana 20Gy doz

3 izocenter aracılığı ile %50 izodoz alanı kapsayacak şekilde radyocerrahi uygulandı. Tedavi sırasında hastada herhangi bir komplikasyon olmadı.

Tedavi sonrası olgunun 2. ay kontrolünde yapılan muayenesinde görme keskinliği EH düzeyinde olup fundus muayenesinde eksudatif retina dekolmanının arttığı görüldü. Olgunun orbita USG ve MR incelenmesinde lezyon boyutlarında minimal bir artış olduğu görüldü. Tümör boyut artışı tedavi sonrası ortaya çıkan kitle içi ödeme bağlandı. Pozitron Emisyon Tomografi- Bilgisayarlı Tomografi (PET-CT) incelemesinde metastaz odağı görülmediğinden takip sürdürüldü.

Tedavinin 10. ay muayenesinde GK'nin 1 metreden parmak sayar (mps) düzeyine çıktığı, fundus muayenesinde retina dekolmanının gerilediği, kitle boyutlarında değişiklik olmadığı görüldü. Hasta 4 ay aralarla izlendi.

Tedaviden 2 yıl sonra yapılan son kontrolünde GK'nin 1.5 mps düzeyinde idi. Kitlenin belirgin olarak küçüldüğü, retina dekolmanının tamamen kaybolduğu ve lezyon sınırlarında pigment değişiklikleri olduğu görüldü (Resim 2a-b). Tümör boyutlarının orbita USG'sinde 7x10x7 mm, MR'da ise 9x8x7 mm'ye gerilediği görüldü (Resim 2c-d). Takiplerinde olguda radyasyona bağlı katarakt, glokom veya radyasyon retinopatisi gibi herhangi bir komplikasyon gelişmedi. PET-CT ile sistemik metastaz taraması negatif geldi. Olgu bu bulgularla 4 ay aralarla halen takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Genel olarak melanomların radyasyon tedavisine dirençli olduğuna inanılmasına rağmen radyoterapi, günümüzde koroid malign melanomlu gözlerde, göz ve mevcut olan görmeyi koruma amaçlı en sık uygulanan tedavi olmaya başlamıştır.^{4,5,9} Brakiterapi ve yüklü partikül tedavisi, radyoterapide standart tedavi seçenekleri iken, günümüzde GKR de yaygınlık kazanmaya başlamıştır.⁴ Brakiterapiye cevapsız büyük üvea melanomlarında proton ya da helyum ışın RT bir tedavi seçeneği olabilmekle birlikte bu tedavi pahalıdır ve nadir merkezlerde bulunmaktadır.^{9,10,12} Aynı grup hastada GKR'de tercih edilebilecek tedavi yöntemlerinden biridir.^{4,6,10}

Ru-106, I-125 ve diğer isotoplar ile brakiterapi, cerrahi prosedür ile yerleştirilen episkleral plaklar kullanılarak uygulanır. Yüklü partikül tedavisinde ise tümör sınırını belirlemek için globa tantalum işaretler sütüre edilir ve tantalum klipsleri yerleştirildikten sonra yaklaşık 7-10 gün 4-5 fraksiyonda 60-90 Gy uygulanır.^{2,4,7,8,12,13} GKR tedavisinin diğer tedavilere üstünlüğü minimal invazif olmasıdır. Stereotaktik çerçeve başa lokal anestezi altında yerleştirilir. Cerrahi ile yerleştirilen radyopak klipsler gibi aletlere gerek yoktur. Radyasyon dozu tek uygulamada verilir. Gözün optik sabitlenmesi için alet ya da malzemeye gerek yoktur. Tedavi beklenenden uzun sürecek ise rektuslara dizgin sütür geçilmesi gibi ek sabitleme metotları gerekebilir. GKR, hedef etrafındaki normal dokuyu koruyarak, keskin tedaviye olanak vermektedir. Operasyon öncesi çekilen MR gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerine dayanılarak belirlenmiş hedefe,

sıfıra yakın hata payı ile yüksek doz radyasyon verilmektedir. Böylece hastalar işlem sonrasında hemen normal hayatlarına dönebilmekte, uzun süre hastanede kalmaları gerekmemekte ve komplikasyonlar en aza indirmektedir.^{4,6,10,12,14-18}

Cohen ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, üvea melanomu olan 196 gözden 118 göze enükleasyon, 78 göze ise GKR ile tedavi uygulanmıştır. Melanomlar yerleşimlerine göre; siliyer cisim, jukstapapiller ve periferik olarak sınıflandırılmışlardır. Çalışmada tümör yerleşimi GKR tedavisi uygulanan grupta çoğunlukla jukstafoveal iken enükleasyon grubunda ise çoğunlukla siliyer cisim yerleşimli olarak bildirilmiştir. Tümör ortalama hacimleri, GKR grubunda 0.44 cm³, enükleasyon grubunda 0.85 cm³ olarak rapor edilmiştir. Beş yıllık kümülatif metastazsız sağkalım oranının enükleasyon ile tedavi edilen grupta %51, GKR ile tedavi edilen grupta %74 olduğu bildirilmiştir. İki tedavi grubu arasında sağkalım oranları arasında istatistiksel fark görülmediği rapor edilmiştir. Sağkalımda tümör lokalizasyonun (siliyer cisim tümörleri kötü prognozlu) ve tümör hacminin etkili faktörler olduğu bildirilmiştir.¹³

Bir çalışmada tümör regresyonuna bağlı ilk bulgunun tümör çevresindeki koryoatrofik skar gelişimi olduğu bildirilmiştir. Tümör regresyonu GKR ile ortalama 4-6 ay sonra görülürken, Ru106 brakiterapi ile daha geç görüldüğü belirtilmiştir. Tümör apeksinde punktat hemorajilerin görülmesi GKR'sine erken reaksiyon olarak belirtmekte ve tümör çevresinde koryoatrofik skar ile birlikte tümör boyutunda küçülmenin görülmesi tümör dekstrüksiyonu olarak tanımlanmaktadır.¹⁰ Woodburn ve ark., orta büyüklükte melanomu olan 11 olguya uygulanan GKR sonrası 2-19 ay izlemde hiçbir hastada klinik olarak kötüye gidiş olmadığını, 10 olguda A mod USG'de akustik internal reflektivitenin arttığını ve tümör yüksekliğinin azaldığını bildirmişlerdir. Bir olguda ise erken dönemde tümörde hemorajiye bağlı tümör boyutlarında artış izlenmiştir.⁵

Simonova ve ark. retrospektif olarak yaptığı bir çalışmada tümör ortalama volümü 640 mm³ ve ortalama yüksekliği 8.5 mm olan 81 hastaya ortalama 31.4 Gy radyasyon dozunda GKR uygulanmıştır. Tedavi sonrası minimum 10 ay takip sonrası 75 hastanın %87'sinde lokal tümör kontrolü sağlanırken %60'ında tümör regresyonu, %24'ünde stabilizasyon, %16'sında progresyon olduğu bildirilmiştir. Çalışmada radyasyona bağlı en sık ve en şiddetli komplikasyon olarak %24 oranında ikincil neovasküler glokom gelişimi bildirilmiş ve bu hastalardan 4'üne enükleasyon uygulanmıştır.¹⁶ Zehetmayer ve ark., GKR tedavi sonrası radyasyona bağlı yeni asimetric lens opasiteleri, sekonder glokom, üveit, kirpik kaybı ve eksudatif retina dekolman gelişiminde; tümör lokalizasyonunun, yüksekliğinin ve hacminin, planlanan tedavi hacminin, total radyasyon dozunun ve hasta yaşının güçlü risk faktörleri olarak belirtmişlerdir. 10 Gy/Fraksiyondan fazla yüksek radyasyon dozu, radyasyona bağlı üveit oluşumunda risk faktörü olarak bildirilmiştir.¹⁵ Olgumuzda 2 yıllık takip sonucunda bu yan etkilerden herhangi biri görülmemiştir.

Tedavi öncesi MR görüntüleme ile tümör boyutları hesaplandıktan sonra stereotaktik çerçeve takılarak tümör yerleşiminin tedaviye uygunluğuna da bakılmaktadır. Bu nedenle anterior yerleşimli olan tümörlere tedavi uygulanamamaktadır.⁴ GKR'nın diğer dezavantajları ise ülkemizde az sayıda merkezde bulunmasıdır. Radyoterapi sonrası olduğu gibi GKR tedavisi sonrası da olguların uzun süre sistemik metastaz açısından izlenmeleri ve oftalmolojik muayene, orbita USG ve MR ile takipleri gerekmektedir.^{4,6,14,15}

GKR sonrası olguların klinik olarak ve A ve B mod USG ile 1. hafta, 4. hafta, 8. hafta, 3. ay ve daha sonra her 4 ayda bir değerlendirilmesi gerekmektedir. Tümörde büyüme saptanması halinde kontroller sıklaştırılabilir. MR görüntülemenin ise tedavi sonrası 6. hafta, 3. ay ve sonrasında her 6 ayda bir çekilmesi önerilmektedir.^{6,14} Çoğu olguda tedavi sonrası 6. aydan önce tümörde regresyon belirtileri görülmemektedir. Olguların çoğunluğunda tedaviden 5 ile 15 hafta sonra maksimum apikal tümör yüksekliğinde ve/veya tümör hacminde artış görülebilmektedir. Bunun radyasyon tedavisine bağlı olarak tümör stromasındaki ödemden kaynaklanabileceği belirtilmektedir.^{4,6,14}

Sonuç olarak, GKR, büyük koroid melanomlarında, gözün ve mevcut olan görmenin korunması amacıyla enükleasyona alternatif olarak uygulanabilen, işlem sonrasında hastanede yatış gerektirmeyen ve hastanın erken sosyal rehabilitasyonunun sağlanabildiği etkin bir tedavi yöntemi olabilir. Fakat sınırlı sayıda merkezde bulunması ve pahalı bir tedavi olması gibi dezavantajları da olduğu unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group.: Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the collaborative ocular melanoma study. COMS Report No.1. Arch Ophthalmol. 1990;108:1268-1273.
2. Muller K, Nowak PJC, Pan CD, et al.: Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005;63:116-122.
3. Margo EC.: The Collaborative Ocular Melanoma Study : An overview. Cancer Control. 2004;11:304-309.
4. Dieckman K, Georg D, Zehetmayer M, et al.: LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. Radiotherapy And Oncology. 2003;67:199-206.
5. Woodburn R, Danis R, Timmerman R, et al.: Preliminary experience in the treatment of choroidal melanoma with gamma knife radiosurgery. J Neurosurgery. 2000;93:177-179.
6. Mueller A, Talies S, Schaller UC, et al.: Stereotactic radiosurgery of large uveal melanoma with gamma-knife. Ophthalmology. 2000;107:1381-1388.
7. Emara K, Weisbrod DJ, Sahgal A, et al.: Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapillary choroidal melanoma: Preliminary results. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2004;59:94-100.
8. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al.: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma III: Initial Mortality Finding. COMS reports No. 18. Arch Ophthalmol. 2001;119:969-982.
9. Höcht S, Stark R, Seiler F, et al.: Proton or stereotactic photon irradiation for posterior uveal melanoma? Strahlenther Onkol. 2005;12:783-788.
10. Langmann G, Pendl G, Klaus-Müllner, et al.: Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: An 8-year experience. J Neurosurgery. 2000;93:184-188.
11. Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, et al.: Stereotactic photon beam irradiation of uveal melanoma: Indications and experience at the university of Vienna since 1997. Strahlenther Oncol. 2007;183:11-13.
12. Haas A, Pinter O, Papaefthymiou G, et al.: Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single-fraction gamma knife radiosurgery for choroidal melanoma. Ophthalmology. 2002;109:909-913.
13. Cohen VML, Carter MJ, Kemeny A, et al.: Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. Acta Ophthalmol. Scand. 2003;81:383-388.
14. Logani S, Helenowski TK, Thakrar H, et al.: Gamma knife radiosurgery in the treatment of ocular melanoma. Stereotac. Funct. Neurosurgery. 1993;61:38-44.
15. 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. Radiotherapy and Oncology. 2000;55:135-144.
16. Simonova G, Novotny J, Liscak R, et al.: Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. J Neurosurgery. 2002;97:635-639.
17. Zytkovicz A, Daftari I, Phillips TL, et al.: Peripheral dose in ocular treatments with Cyberknife and Gamma Knife radiosurgery compared to proton radiotherapy. Phys. Med. Biol. 2007;52;5957-5971.
18. Weber DC, Bogner J, Verwey J, et al.: Proton beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: A comparative study. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 2005;63;373-384.