

Subfoveal Subretinal Membran İle Seyreden Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı Tedavisinde Radyoterapinin Rolü ve İyot-125 Plak Brakiterapi Uygulaması Sonuçları

Hayyam KIRATLI¹ - Bora ELDEM²

ÖZET

İleri derecede görme kaybı sebepleri arasında ilk sıralarda yer alan subfoveal subretinal neovasküler membranların tedavisinde alternatif yöntem olarak radyoterapi ve radyasyonun özel bir verilmiş biçimi olan İyot-125 plak brakiterapinin etkinliği araştırılmıştır. Aktif subretinal membranı olan 7 hastaya (7 göz), 12 mm lik standart plaklarla brakiterapi uygulanmıştır. Membranın iç yüzeyi hedef kabul edilerek kalınlığa göre 1500-1900 cGy radyasyon 20-55 saat arası değişen sürelerde verilmiştir. 8-20 ay arası izlem boyunca 4 hastada görme keskinliğinde minimal artış ve 5 hastada santral skotomda belirgin azalma görülmüştür. İki hasta, düşük görmelilere yardım cihazlarından yarar görür düzeye gelmiştir. Plak brakiterapi ile subfoveal subretinal neovasküler membranı olan hastalarda kısa dönemde lezyonun ilerleyişi durdurulabilmekte ve görme fonksiyonlarında değişen oranlarda düzelme elde edilebilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER : Yaşa bağlı makula dejeneresansı, neovaskülarizasyon, radyoterapi, brakiterapi.

SUMMARY

The Role Of Radiotherapy In The Management Of Subfoveal Subretinal Neovascular Membranes Associated With Age-Related Macular Degeneration: The Results Of Iodine- 125 Plaque Brachytherapy

The effects of radiotherapy and Iodine-125 plaque brachytherapy, a very specific procedure of radiation delivery, in the management of subfoveal subretinal neovascular membranes, a leading cause of significant visual impairment, have been assessed in this study. Seven patients (7 eyes) with active neovascular membranes received plaque brachytherapy. The innermost surface of the membrane was selected as the target plane and 1500-1900 cGy radiation was prescribed for 20-55 hours. During a follow-up of 8 to 20 months, four patients had a slight increase in visual acuity, and five patients had a prominent diminution in their central scotomas. Two patients become able to benefit from low vision aid spectacles. Our short term experience demonstrated that plaque brachytherapy can arrest the progression of subfoveal choroidal neovascular membranes and slightly improve the visual function of some patients. **Ret-vit 1998; 6: 86-92**

KEY WORDS: Age-related macular degeneration, neovascularization, radiotherapy, brachytherapy.

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD), duysal retina, retina pigment epiteli ve ko-roikapillariste yaşla birlikte oluşan yapısal değişiklikleri ifade etmekte ve 55 yaş üstü kadın ve erkeklerde kalıcı merkezi görme kaybı sebepleri arasında en başta gelmektedir.(1) Neovaskülarizasyonla seyreden alt tipi (ek-

sudatif tip) hastaların ancak % 14'ünde görülmesine rağmen YBMD sonucu oluşan ağır görme kayıplarının % 88'inden sorumludur.(2) Günümüzde, eksudatif YBMD için hekim ve hastayı tatmin edecek bir tedavi yöntemi mevcut değildir. Fundus fluoresein anjiyografide (FFA) belirgin sınırlı ve fovea merkezini tutmamış koroidal neovasküler membranı olan hastalarda lazer fotokoagülasyonun tedavisiz izleme seçeneğine göre merkezi görmeyi korumada daha yararlı olduğu gösterilmiştir. (3,4) Ancak, hastaların önemli bir kısmında

1 Yard. Doç. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

2 Prof. Dr. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

membranın subfoveal uzanımı olmakta ve lazer fotokoagülasyonu sonucu foveanın tamamen tahrip edilmesi gerekebilmektedir. (4,5) Bu sebepten dolayı, subfoveal koroidal neovasküler komponenti olan YBMD da farklı tıbbi ve cerrahi tedavi seçenek arayışları devam etmektedir.

Radyasyonun çeşitli göziçi tümörlerinde ve özellikle koroidea hemanjiyomlarında çok başarılı sonuçlar vermesi üzerine aynı etkinin vasküler ağırlıklı YBMD da da olabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla, bilgisayarlı tomografiden yararlanarak radyasyonu foveaya odaklayabilecek bilgisayar programları, ve gözün ve orbitanın diğer kısımlarını koruyacak özel maskeler geliştirilerek küçük bir hasta grubunda pilot çalışmalar başlatılmıştır. (6) Bu girişimlerin erken sonuçları umut verici olmuş ve başka merkezlerde de benzer protokoller uygulamaya girmiştir.

Bu çalışmada, subfoveal neovaskülarizasyonlu YBMD olan hasta grubunda alternatif bir tedavi yöntemi olarak radyoaktif plak brakiterapinin görme fonksiyonu açısından etkinliği araştırılmış ve sonuçlar literatürde yer alan benzer hasta grubu ve yöntemlerle kar-

şılaştırılmıştır. Brakiterapinin kısa ve orta vadede ortaya çıkabilecek yan etkilerinin saptanması çalışmanın diğer amacını oluşturmuştur.

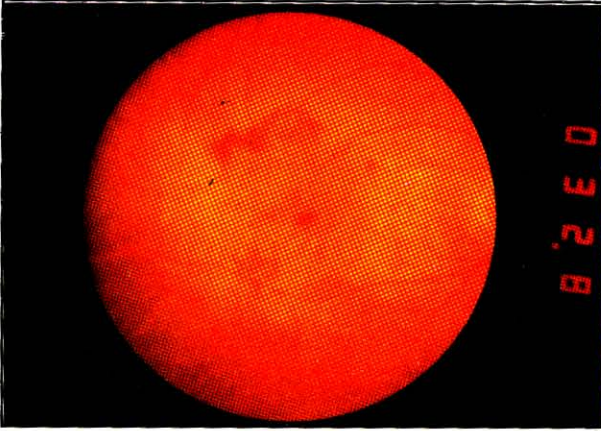
HASTA VE YÖNTEM

Çalışma kapsamına, kliniğimizde Ekim 1996-Ekim 1997 tarihleri arasında YBMD kapsamında subfoveal subretinal koroidal neovasküler membran tedavisine yönelik radyoaktif plak brakiterapi uygulanan yedi hasta dahil edilmiştir (Tablo 1). Uzak Snellen eşlinde görmesi 0.1 ve altında olan ve oftalmoskopi ile makulada hemoraji, eksuda ve duysal retina dekolmanı görülen gözler (Resim 1A) brakiterapiye aday olmuşlardır. FFA da subfoveal yerleşimli sızdıran neovaskülarizasyon olması (Resim 1B) ve lezyonun optik diske 1.5 mm'den fazla yaklaşmaması temel kriterleri oluşturmuştur. Geniş fibrovasküler retina pigment epitel dekolmanı (PED) olan bir hasta da tedavi protokolüne dahil edilmiştir. FFA sonrası en geç 48 saat içinde brakiterapi uygulanmıştır. Gözlerden hiçbiri önceden başka bir yöntemle tedavi edilmemiştir.

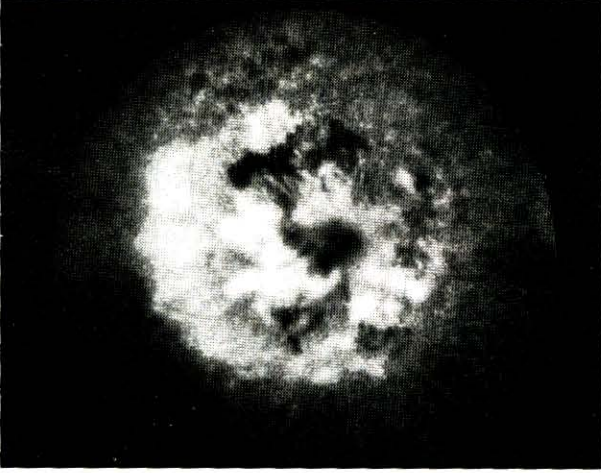
Hasta No.	Cinsiyet	Yaş	Tedavi Öncesi Görme	Tedavi Sonrası Görme	İzlem (Ay)	Skotomda Küçülme	DGYC Kullanabilme
1	E	75	3 mps	5 mps	20	+	+
2	K	70	5 mps	0.1	18	+	+
3	K	70	5 mps	5 mps	14	+	—
4	K	66	2 mps	3 mps	14	+	—
5	K	67	0.1	0.15	13	+	—
6	E	57	1 mps	1 mps	13	—	—
7	K	70	0.1	0.1	8	—	—

E: erkek, K: kadın, mps: metreden parmak sayar, DGYC: düşük görmelilere yardım cihazları.

Tablo 1: Subfoveal Koroidal Neovasküler Membran İle Seyreden Yaşa Bağlı Makula Dejeneransı Olan ve Brakiterapi Uygulanan Hastaların Seçilmiş Verileri.



Resim1-A : 1. hastanın brakiterapi öncesi sağ fundus arka kutupta hemoraji ve eksudasyon ile seyreden subfoveal tutulumlu yaşa bağlı makula dejeneresansı.



Resim1-B : Geç faz fundus fluorescein anjiyografide birçok noktada aktif neovaskülarizasyon izlenmektedir.

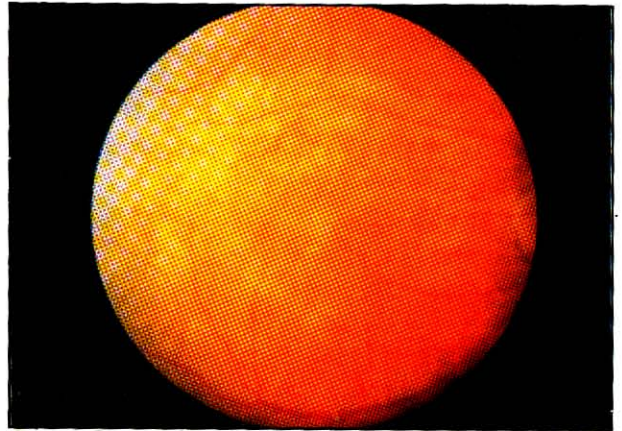
Retinanın iç yüzeyi radyasyonun hedef dokusu olarak kabul edilmiş ve membran ve/veya PED'in kalınlığı B-mod ultrasonografi ile belirlenmiştir. Hedef düzleme 1500-1900 cGy radyasyon verilmesi öngörülmüş ve dozimetri hesaplamaları USC 1.50 oftalmik plak bilgisayar ortamında gerçekleştirilmiştir. (7) Radyasyon kaynağı olarak 2-2.5 mCi lik İyot-125 çubukçuklar kullanılmış, bunlar anizotropisiz nokta kaynaklar olarak kabul edilmişlerdir. Çubukçuklar, standart 12 mm lik Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) tipi altın-çelik plaklar içerisine yerleştirilerek lokal anestezi altında makulanın

üzerine ekstraskleral suture edilmişler ve öngörülen sürenin sonunda çıkarılmışlardır.

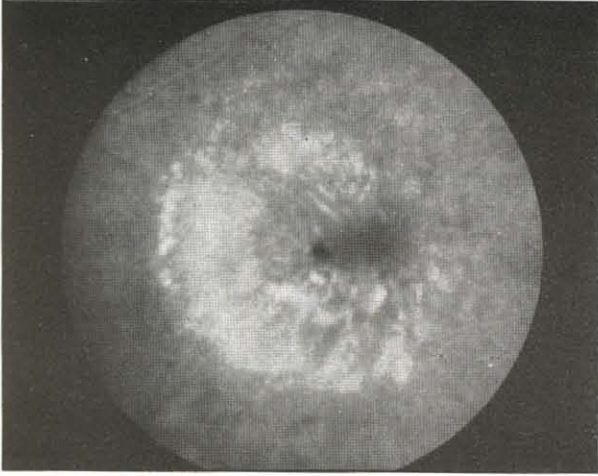
Hastalar önce bir ay sonra üçer aylık aralarla izlenmişler ve her kontrolde görme keskinliği ölçülmüş, FFA yapılmış ve elverişli olgularda Goldman görme alanı ve Amsler çizgili kartları uygulanmıştır.

SONUÇLAR

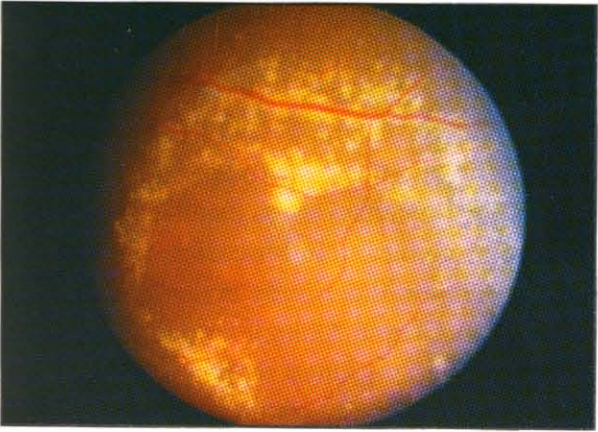
Radyoaktif episkleral plaklar gözlerde 20-55 saat arası değişen sürelerde kalmışlardır. Hastaların izlemi 8-20 ay olup bu süre boyunca hiçbir gözde dramatik görme artışı kaydedilmemiş, buna karşılık daha fazla görme kaybı veya neovasükularizasyonun ilerlemesi de görülmemiştir (Tablo 1). Klinik olarak tüm gözlerde eksudasyon, subretinal mayi ve hemoroajilerde azalma 6 aydan sonra belirgin hale gelmiş ve bu bulgular FFA ile desteklenmiştir (Resim 2). Fibrovasküler PED olan gözde 5. aydan itibaren eksudasyon ve dekolmanda gerileme düzenli olarak kaydedilmiştir (Resim 3). En çarpıcı değişiklikler hastaların subjektif yakınmalarında meydana gelmiştir. Altı hastada Amsler çizgili kartı ve Goldman görme alanlarında santral skotomlarda küçülme ve yer değiştirme saptanmıştır (Resim 4 ve 5). Hiçbir hastada nüks



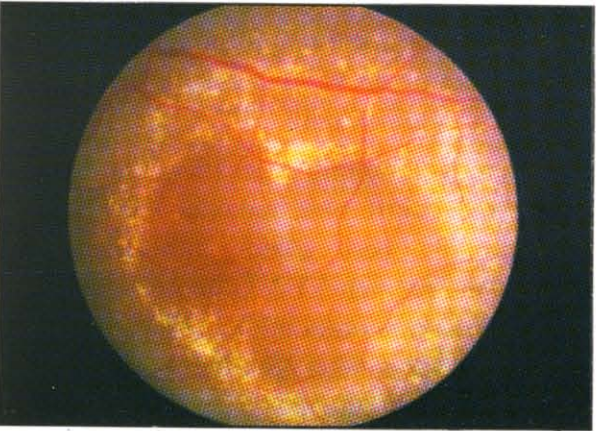
Resim2-A : Brakiterapi sonrası 7. ayda hemoraji ve subretinal lipid eksudasyonunun önemli ölçüde azaldığı izlenmektedir.



Resim2-B : Geç faz fundus fluorescein anjiyografide tedavi sonrasında sızdıran aktif odakların büyük ölçüde oblitere olduğu gözlenmektedir.

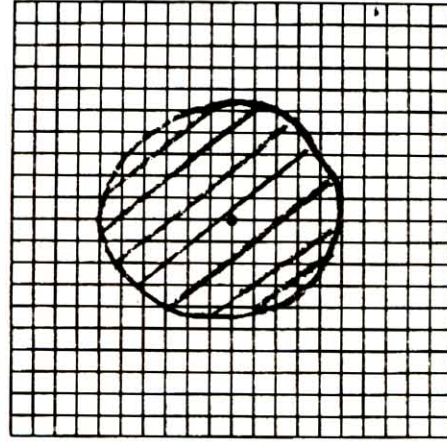


Resim3-A : 4. hastanın sol fundus makulada fibrovasküler pigment epitel dekolmanı izlenmektedir.



Resim3-B : Brakiterapi sonrası 5. ayda azalmaya başlayan eksudasyon ve küçülen pigment epitel dekolmanı görülmektedir.

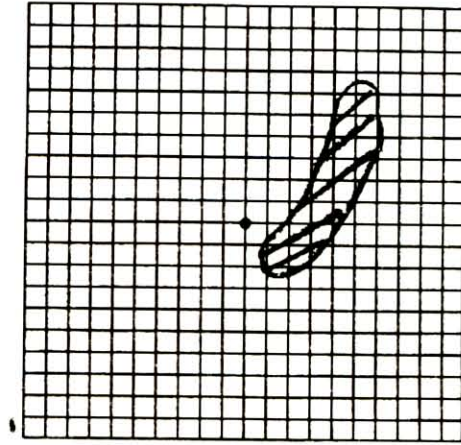
AMSLER KARTI



Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
GÖZ KLİNİĞİ

Resim4-A : Brakiterapi hastalarında merkezi görmeyi arttırmamakta ancak subjektif rahatlık sağlamaktadır. 2 no.lu hastanın tedavi öncesi Amsler çizgili kartı.

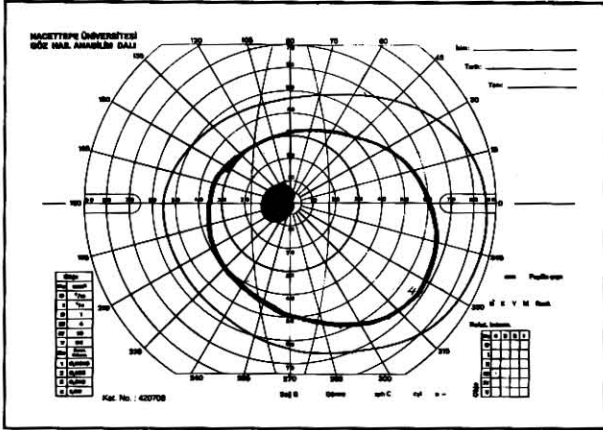
AMSLER KARTI



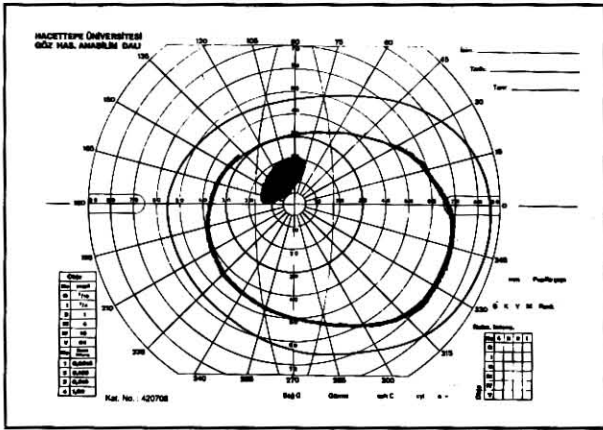
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
GÖZ KLİNİĞİ

Resim4-B : Tedavi sonrası santral skotomun yer değiştirdiği izlenmektedir.

olmamış ve yeniden tedavi gereği doğmamıştır. İki hasta düşük görmelilere yardım cihazlarından yararlanabilir hale gelmiştir. Olgularda rektus adaleleri, sklera, optik sinirbaşı, retina ve damarlarında radyasyona bağlı yan etki ve komplikasyonlar takip süresince görülmemiştir.



Resim5A : Tedavi sonrası santral skotomun küçülerek yer değiştirmesi 5. hastada Goldman perimetresi ile gösterilmiştir. Brakiterapi öncesi.



Resim5-B : Tedaviden 6 ay sonraki durum.

TARTIşMA

Subfoveal koroidal neovaskülarizasyonda fovea dahil tüm membranın lazer fotokoagülasyonu, görmeyi hemen ortalama üç sıra düşürmesi nedeniyle halen etkinliği tartışmalı bir tedavi yöntemidir. (8,9) Bu yöntem, tedavi sonrası perifoveal fiksasyona imkan tanıyacak küçük membranlı gözlerde kısmen başarılı olsa da, hastalarımızda karşılaşıldığı gibi 3.5 disk çapından büyük lezyonlarda tavsiye edilmemektedir. (8,9) Yeni yapılan bir Histopatolojik olarak YBMD ile birlikte görülen koroidal neovasküler membranların içi endotel döşeli damarcıklar, tip I, II, III, IV ve V kollajen, laminin, fibronektin,

fibrosit, retina pigment epiteli, miyofibroblast, kronik inflamatuvar hücreler, fotoreseptör ve Bruch membran elemanlarından oluştuğu gösterilmiştir. (11,12) Ayrıca, YBMD olan gözlerde submaküler bölgede çapı büyük olan koroidal damarlarda azalma, karyokapillaris yoğunluğunda artış gözlenmiştir. (13) Diğer taraftan dokuda yapılan araştırmalarda düşük doz radyoterapinin anjiyogenezi endotel hücrelerinde veya sitokin üreten makrofajlarda hasara yol açarak önleyebileceği görüşü benimsenmiştir. (14) Düzenleyici genelde DNA tahribatı ve büyüme faktörlerinin proliferasyonunu ve skar oluşumunu da inhibe eder. (14)

Bu bilgilere dayanarak, koroidal neovasküler membran tedavisinde dışarıdan radyoterapi (teleterapi) uygulamasına başlanmış ve bölünmüş dozlarda 1000-1500 cGy verilerek ilk yılın sonunda % 77 hastada membranlarda gerileme sağlanmıştır. (15) Diyagnostik FFA ile tedaviye başlama arasında ortalama 6 hafta bırakılan bir çalışmada ilk yılın sonunda membran gerileme oranı % 41'de kalmıştır. (16) Görme fonksiyonunun korunması ve neovaskülarizasyonun regresyonu açısından 1000-1200-1500 cGy radyasyon dozları arasında fark olmadığı gösterilmiştir. (17) Değişik merkezlerde kazanılan ilk deneyimler, radyoterapinin kısa dönemde %80-90 olguda stabilleşme sağladığı ve görmenin bir-iki sıralık değişmelerle korunabildiğini yönündedir. (18,19) Ülkemizde yapılan bir çalışma da bu sonucu desteklemektedir. (20)

Göze radyoterapinin diğer bir şekli olan episkleral radyoaktif plak tedavisi (brakiterapi) uzun süreden beri göziçi tümörlerde uygulanmasına rağmen YBMD da kullanımı çok yenidir. Brakiterapinin teleterapiye göre karşılaştırmalı dozimetri yönünden bazı avantajları vardır. (21) Teleterapide, ışınlar hedef dokuya ulaşmadan önce orbita kemik ve yumuşak dokularını geçer, hedeften sonra (membran), sinüsler, optik kiazma, karşı orbita ve

frontal lob yoluyla başı terkederler. (21) Yapılan hesaplarda ipsilateral lens ve karşı arka kutup verilen dozun sırasıyla % 58 ve % 81'ini almaktadır. Brakiterapide ışınların geçmek zorunda olduğu tek normal doku, plağın üzerine sütüre edildiği skleradır ve ipsilateral lens dozun yalnızca % 1'ini alır. bu oran ipsilateral lakrimal bez için % 2,5, karşı orbita, kiazma, frontal lob ve sinüsler için % 1'dir. (21) Bu olumlu yönlerine karşılık brakiterapinin dezavantajları; pahalı ve iki kez cerrahi girişime gerek olması ve makula altına plak yerleştirmenin zorluğudur. Altı hastada Palladium-103 plakları kullanılarak yapılan bir çalışmada, dört olguda görme artmış, nüks neovaskülarizasyonu olan iki olguda düşmüştür. Yan etki olarak geçici kapak ve konjonktiva ödemi görülmüştür. (21) Adı geçen çalışmada Palladium-103 çevre dokulara daha az radyasyon verdiği gerekçesi ile tercih edilmiştir. (21) Kliniğimizde brakiterapi, özellikle uygun uvea melanomu olan hastalara rutin olarak uygulanmakta ve kaynak olarak Iyot-125 kullanılmaktadır. (22) Bunun sebebi, Iyot-125'in yarı ömrünün (60 gün) Palladium-103 yarı ömrüne (17 gün) göre daha uzun olması ve maliyetinin göreceli olarak düşüklüğüdür. Yarı ömür avantajından dolayı aynı plak pek çok hastada kullanılabilen ve hasta başına maliyet daha da indirilebilmektedir. YBMD da kullandığımız plaklar en az bir kez ömrünü yarılamış düşük enerjili plaklardır ve öngörülen dozlarda çevre dokulara teorik olarak verebilecekleri zarar ihmal edilebilir düzeydedir.

Teleterapi veya brakiterapi şeklinde olsun, radyasyonun subfoveal eksudatif YBMD tedavisindeki etkinliği tartışmalıdır. Radyoterapiden sonra nüks neovaskülarizasyon olması, radyasyonun yeni damar oluşumuna zemin hazırlayan ve tam olarak bilinmeyen faktörleri ve uyanları ortadan kaldırama-

dığını düşündürmektedir. (23) Bizim çalışmamız, hasta sayısının az olması ve izlem sürelerinin kısalığı nedeniyle bu konuda ikna edici sonuçlar sunamamaktadır. Ek olarak, görme fonksiyonunda sağlanabilen stabilizasyonun ne kadar kalıcı ve nelere bağlı olduğu, nüks olduğu takdirde aynı yöntemle tedavi edilip edilemeyeceği, ve aynı anda her iki göze uygulanabilirliği henüz bilinmemektedir. Bu sorulara cevap bulabilmek için indikasyon ve yöntemlerde standardizasyonunun yapıldığı çok merkezli çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. Maguire JJ, Annesley WH: Age-related macular degeneration. In: Tasman WS: Clinical decisions in medical retina. Mosby St.Louis 1994 P: 78-94.
2. Guyer DR, Fine SL, Maguire MG, ve ark: Subfoveal choroidal neovascular membranes in age related macular degeneration: visual prognosis in eyes with relatively good initial visual acuity. Arch Ophthalmol 1986, 104: 702-5.
3. Macular Photocoagulation Study Group: argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: five year results from randomized clinical trials. Arch Ophthalmol 1991, 109: 1109-14.
4. Bressler SB, Fine SL, Bressler NM: Photocoagulation of choroidal neovascularization. In: Lewis H, Ryan SJ. Medical and surgical retina. Advances, controversies and management. Mosby St.Louis 1994 P: 41-7.
5. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. Arch Ophthalmol 1991, 109: 1220-31.
6. Bergink GJ, Deutman AF, van den Brock JE, ve ark. Radiation therapy for age-related subfoveal choroidal neovascular membranes. A pilot study. Doc Ophthalmol 1995, 90: 67-74.
7. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, ve ark.: An Interactive treatment planning system for ophthalmic plaque brachytherapy. Int J Radiol Oncol Biol Phys 1990, 18:679-87.
8. Macular Photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macularde generation. Updated findings from two clinical trials. Arch Ophthalmol 1993, 111: 1200-9.

9. Custis PH, Bressler SB, Bressler NB: Laser management of subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. *Curr Op Ophthalmol* 1993; 4: 7-18.
10. Shiraga F, Ojima Y, Matsuo T, Takasu I, Matsuo M. Feeder vessel photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Ophthalmology* 1998, 105: 662-9.
11. Lambert HM, Lopez PF: Surgical excision of subfoveal choroidal neovascular membranes. *Curr Op Ophthalmol* 1993, 4: 19-24.
12. Lopez PF, Grossniklaus HE, Lambert HM, ve ark: Pathologic features of surgically excised subretinal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991, 112: 647-56.
13. Spraul CW, Lang GE, Grossniklaus HE: Morphometric analysis of the choroid, bruch's membrane, and retinal pigment epithelium in eyes with age-related macular degeneration. *Invest Ophhtalml Vis Sci* 1996, 37: 2724-36.
14. Chakravarthy U, Gardiner TA, Archer DB, Maguire CJF. A light microscopic and autoradiographic study of non-irradiated and irradiated ocular wounds. *Curr Eye Res* 1989, 8: 337-48.
15. Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1993, 77: 265-73.
16. Hollick EJ, Goble RR, Knowles PW, ve ark: Radiotherapy treatment of subfoveal age-related neovascular membranes in patients with good vision. *Eye* 1996, 10: 609-16.
17. Hart PM, Chakravarthy U, MacKenzie G, ve ark: Teletherapy for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: results of follow-up in a non-randomized study. *Br J Ophthalmol* 1996, 80: 1046-50.
18. Freire J, Longton WA, Miyamoto CT, ve ark: External radiotherapy in macular degeneration: technique and preliminary subjective response. *Int W Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 36: 857-60.
19. Berson AM, Finger PT, Sherr DL, ve ark: Radiotherapy for age-related macular degeneration: preliminary results of a potentially new treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996, 36: 861-5.
20. Subaşı M, Or M, Akmansu M, Hasanreisöglü B, Öztürk B. Yaşa bağlı makula dejeneresansında subfoveal koroid neovasküler membranların radyasyon tedavisi: teleterapi (ön çalışma). *Retina Vitreus* 1996, 4: 652-6.
21. Spaide RF, Guyer DR, McCormick B, ve ark: External beam radiation therapy for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1998, 105: 24-30.
22. Kıratlı H, Bilgiç S, Zuraik M. Arka uvea melanomu tedavisinde I-125 plak brakiterapi sonuçları. *MN Oftalmoloji (Basımda)*.
23. Finger PT, Berson A, Sherr D, ve ark: Radiation therapy for subretinal neovascularization. *Ophthalmology* 1996, 103: 878-89.