

# Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Subfoveal Koroid Neovasküler Membranların Radyasyon Tedavisi (Ön Çalışma) Teleterapi

Mahmut SUBAŞI<sup>1</sup>, Meral OR<sup>2</sup>, Müge AKMANSU<sup>3</sup>, Berati HASANREİSOĞLU<sup>2</sup>, Berrin ÖZTÜRK<sup>4</sup>

## ÖZET

Bu ön çalışmada, subfoveal koroid neovasküler membran (CNVM) tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olarak, 15 olguda toplam 12GY 6MV foton tedavisi uygulanmıştır. Hasta seçimi kriterleri, olgulardan örnekler, teknik ve çalışmanın dayandığı bilimsel temeller açıklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler** :Subfoveal koroid neovasküler membran, Teleterapi, Yaşa bağlı maküla dejeneransı

## SUMMARY:

In this pilot study, classic or occult subfoveal choroid neovascular membranes in 15 patients are treated with 12Gy of 6 MV photons as an alternative therapeutic approach. Patient selectific criteria, examples from selected cases, technipue and scientific basis for irradiation of this are discussed.

*Ret-Vit 1996;3:652-56*

**Key Words** : Subfoveal choroidal neovascular membrane, teleterapy, Age related macular degeneration.

## GİRİŞ:

Yaşa bağlı maküla dejeneransı (YBMD) 50 yaş üzerindeki insanlarda önemli bir körlük sebebidir. 65-74 yaşları arasında prevalans % 11, 75 yaş üzerinde ise %27,9 olarak bildirilmektedir<sup>1</sup>. YBMD'da retina pigment epitelinde fotoreseptörlerinde ve Bruch membranında yaşa bağlı değişiklikler ortaya çıkar. Fotoreseptör membranlarının fagositozundaki azalma ile Bruch membranında drusen adı verilen lipofuksin yapısında maddeler birikir. Pigment epitel hücrelerinde sekonder atrofi ortaya çıkar. Bu YBMD'nin kuru tipidir. Koroidden kaynaklanan yeni damarlar Bruch membranından geçince eksudatif yaş tipte dejenerans, koroid neovasküler membran (CNVM) ve seröz pigment epitel dekolmanı ortaya çıkar<sup>1</sup>. Fundus floresein anjiyografide (FFA) hiperflöresan olan drusen, Bruch membranının kimyasal yapısı, pigment epitel değişiklikleri ve ne-

ovaskülarizasyonu uyaran makrofajların varlığı CNVM oluşumundan sorumlu olabilir<sup>2</sup>.

YBMD'nin yaş tipinin bazı klinik ve anjiyografik özellikleri vardır. Klasik CNVM Bruch membranındaki bir çatlaktan koroid kapillerinin proliferasyonu sonucu, anjiyografide erken hiperflöresans ve giderek flöresein sızması ile karakterlidir. Gizli CNVM, klasik CNVM özellikleri göstermeyen subretinal pigment epitel lezyonudur. Beraberinde eksudatif veya hemorajik belirtiler olması üzerindeki pigment epitelinin veya damarsal faktörlerin etkisiyle değişik görünümler sergiler (3,4). Gizli CNVM'ların sık rastlanan tipleri fibrovasküler pigment epitel dekolmanları (vaskülarize PED) ve belli olmayan bir kaynaktan geç subretinal flöresein sızıntısı (Vaskülarize retina pigment epiteli) olmakla beraber PED üzerindeki çentik ve subretinal eksudalar da gizli CNVM düşündürürler<sup>5,6</sup>. YBMD lerin %12'si yaş tiptedir, bunların da %13'ü klasik CNVM özellikleri gösterirler. Ancak körlüklerin % 88'inden sorumludur<sup>7</sup>.

Ekstra foveal CNVM, neovaskülarizasyonun arka hududunun foveal avasküler zon (FAZ) merkezinden 200 mikron veya daha faz-

1. Arş. Gör. Dr. Gazi Üni. Tıp Fak. Göz Has. ABD

2. Prof. Dr. Gazi Üni, Tıp Fak. Göz Has. ABD

3. Y. Doç. Dr. Gazi Üni. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi ABD

4. Arş. Gör. Dr. Gazi Üni. Tıp Fak. Radyasyon Onkolojisi ABD

la olduğu lezyonlardır. juksta foveal (parafoveal) CNVM, neovaskülarizasyonun arka hududunun faz merkezinden 1-199 mikron uzakta olduğu veya lezyon 200 mikron ötede olsa bile kan veya bloke floresansın FAZ'a uzandığı olgulardır. Subfoveal CNVM ise FAZ hududu içerisinde dir.

Subfoveal Cnvm'lerin doğal gidişi kötüdür 8. İlk görmesi 0.1 veya daha iyi olan subfoveal CNVM' lı olguların 3 ay içinde %44'ünde ve 21 ay sonra %70' inde 0.1 veya daha kötü bir görme ile sonlanmaktadır. 24 aylık takipte subfoveal CNVM'lerin %77' si 4 sıra veya daha fazla görme kaybetmektedir 9. Gizli CNVM'lerde ise; ilk görmeleri 0.25 olan olguların %63' ü 28 aylık takipte en az 3 sıra görme kaybetmektedirler 8.

Subfoveal CNVM ile beraber olan PED'in doğal gidişi dahada kötüdür. 0.2 veya daha iyi olan olguların % 86'sı, 48 aylık takipten sonra 0.1 veya daha kötü görme ile sonlanmışlardır 10.

Bu doğal gidiş iyi yönde değiştirmek için laser tedavisinin faydalı etkileri bildirilmiştir. Macular Photocoagulation Study (MPS) grubu ekstrafoveal veya Jukstafoveal membranların tedavisinde laserin faydalı etkisini göstermiştir 11-14. Subfoveal CNVM'lerle ilgili olarak 1991'de subfoveal CNVM'lerin laser tedavisinin santral skotomun sınırlanması açısından izlenmeye göre daha avantajlı olduğu bildirilmiştir 15. Ancak tedaviden hemen sonra ortalama 3 sıra görme kaybı oluyor, fakat ortalama 24 ay sonra tedavi edilenlerde 3 sıra, edilmeyenlerde 4 sıra kayıp ortaya çıkıyordu. En fazla görme kaybı, 0.5-0.2 görme ile çalışmaya alınan gruptaydı. MPS çalışma grubunun sonuçları daha önce tedavi edilmemiş 3.5 MPS disk çapından büyük lezyonlar veya hudutları iyi belli olmayan gizli CNVM' lerin bu çalışma protokolünden fayda görmeyeceğini gösterdi. Bu sebeplerle alternatif tedavi teknikleri gündeme geldi.

CNVM gibi hızla proliferen olan kan damarlarının arka segmentteki diğer hücrelere göre iyonizan radyasyona daha hassas olması mantıklıdır. CNVM günde 1-25 mikron metre ortalama 10 mikron metre hızla büyür 16. İyonizan radyasyon ile CNVM tedavisi 2 hipoteze dayanır. İyonizan radyasyon neovaskülarizasyon için gerekli endotel hücrelerinin proliferasyonunu önleyebilir ve aberran damarların tıkanmasını indükleyebilir.

Bu bilgilerin ışığında daha önce uygulanmış çalışmalarında oldukça başarılı olduğu göz önüne alınarak kliniğimizde Mayıs 1996

dan itibaren subfoveal CNVM'lerin radyasyon tedavisi uygulanmasına başlanılmıştır.

## MATERYAL METOD

Hasta seçimi:

1.Tüm hastalar 60 yaş ve üzerinde olup flöresein anjiyografi ve takip muayenelerine gelmeyi kabul ettiler.

2.Tüm olguların edilen gözlerinde klasik veya gizli subfoveal CNVM'a bağlı ilerleyici görme kaybı vardı. Lezyonun sınırlarının belirgin olması şartı aranmadı. Lezyon büyüklüğü kriter olarak alınmadı.

3.MPS gurubu tarafından laserden yararlandığı tespit edilen klasik ekstrafoveal ve jukstafoveal membranlar tedavi dışı tutuldu.

4.Laser tedavisi ile görme azalması beklendiği anlatılan ve bu sebeple lazer tedavisini reddeden olgular çalışma kapsamına alındı.

5.Daha önce laser tedavisi olmuş ve subfoveal nüks gösteren olgular çalışma kapsamına alındı.

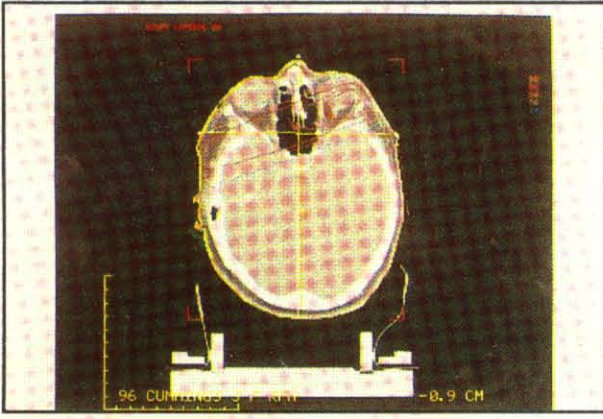
6.Damarsal yapıyı etkileyecek ilaçlar kullanan (kortikosteroidler gibi) sistemik hastalıkları olan(Diabetes mellitus gibi) veya göz hastalıkları bulunun (Dejeneratif miyopi gibi) olgular çalışmaya alınmadı.

7.Olguların birer gözleri tedavi kapsamına alındı. Olguların tümünün tedaviden en fazla 1 gün önce flöresein fundus anjiyografi ve renkli fundus fotoğrafları çekildi.

MPS çalışma gurubunun sonuçları ile kıyaslama sağlamak için Zeiss 30 ile fotoğraflar alındı. Kontrol gurubu olarak kliniğimizde benzer klinik görünüm gösteren ve tedaviyi kabul etmeyen olguların doğal gidişli olan gözleri alındı.

## RADYOTERAPİ TEKNİĞİ:

Radyoterapiye alınacak tüm hastalara aynı hasta hazırlama protokolu uygulandı. Buna göre kafaya sabit pozisyon verebilmek amacıyla 6 adet standart ense yastığından uygun olanı seçildi. Hasta yastık ve yastığın bulunduğu plexiglass materyalden yapılmış baseplate üzerinde supine pozisyonunda yatırıldı. Özel materyalden yapılmış ve rutin olarak baş-boyun malignitesi nedeni ile radyoterapi almakta olan hastalara kullanılan maske malzemesi ile her hastaya özel maske yapıldı. Bu arada hastanın tedavi pozisyonunda olması ve anatomik orta hattı işaretlemeye özen gösterildi. Daha sonra hastalara maskesi ile birlikte tedavi pozisyonunda kompüterize orbita tomografisi yapıldı. Ancak kompüterize tomografi (CT) çekimi sırasında tomografi cihazına 0° tilt (başlık aç-



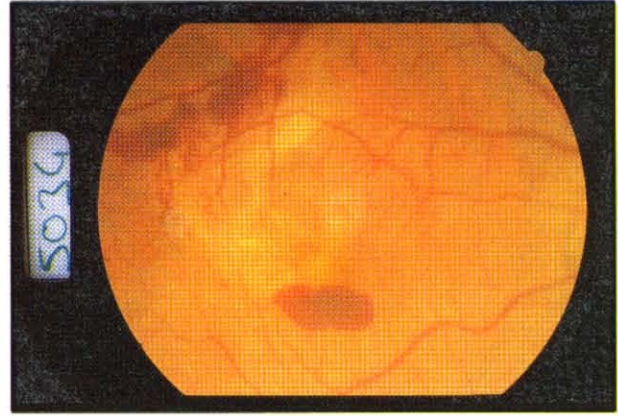
Resim 1. Bir hastada hedef bölgeye ait izodoz dağılımı

sı) verildi. İlâveten hastanın çekim esnasında gözlerinin kapalı olmasına ve lense tedaviye alınacak gözün aksi istikametine doğru pozisyon verilmesine dikkat edildi. 0.5 mm aralıklarla kesitler alındı. Tedavi planlamasına esas olmak üzere her iki göz için lens ve optik sinirin görüldüğü kesitler alındı. CT kesitlerinden seçilen bu referans kesit üzerinde birebir büyütme yapıldı. İlâveten hastanın maskesi yapılırken lens hizasından geçecek şekilde alçı ile kafa konturu alındı. CT kesiti ve alçı kontr bir-biri ile kıyaslandıktan ve uygun olduğu görüldükten sonra 3x3 cm'lik tek lateral alandan 6MV x-ışını için maküla ve optik disk hedef volüm olacak şekilde uygun açı (Gantry açısı) ile izodoz eğrileri çizildi. Bu eğrilerden karşı taraf lens ve aynı taraf lensten geçen izodoz eğrilerinin %5 veya %10 luk eğrilerden yüksek olmamasına dikkat edildi. Bu amaçla 10-25 posteriora açı verildi. Uygun açı verilerek izodoz çizimi yapıldıktan sonra hedef volüme göre %80-90 lık izodoz eğrileri referans seçilerek fizik hesap yapıldı (Resim 1). Daha sonra bu planlanan açı simülâtör cihazı altında, hasta üzerinde daha önceden belirlenen anatomik orta hattına göre maske üzerine çizildi ve tedavi pozisyonundaki hastaya simülâtör filmleri çekildi. Uygunluğu görüldükten sonra (set-up) hasta aynı şartlar altında lineer akselerâtör cihazında tedaviye alındı.

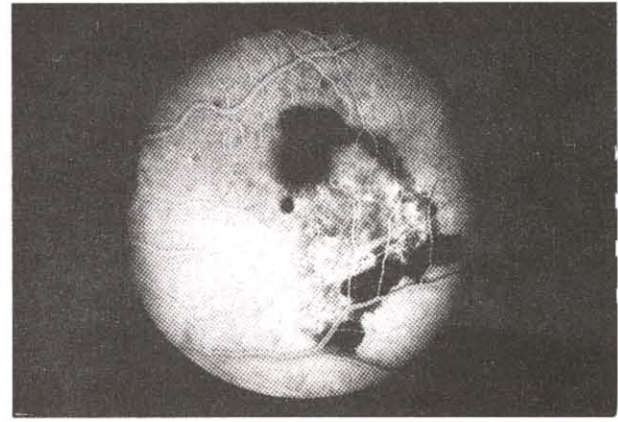
Lensleri korumak amacıyla, hastanın tedavi ve set-up süresince gözlerini hedef gözün aksi istikametine doğru bakması sağlandı. CT çekimi esnasındaki O tilt'in amacı ise tedavi cihazındaki tilt açısının 0 olması nedeniyle idi. Tedavi planı 20cGy/fr. günlük dozdan total 1200cGy/fr /8c gün olacak şekilde uygulandı.

#### HASTA TAKİBİ

Olgular tedaviden 1,3,6,9,12,18 ve 24 ay



Resim 2-a.



Resim 2-b.

sonra renkli fotoğraf ve flöresein anjiyografi ile takibe alındılar. Yukarıda bildirilen kriterlere göre Mayıs 1996-Eylül 1996 arasında çalışma kapsamına alınan 15 olgumuz bulunmaktadır. Çalışma yeni olguların katılması ile devam etmektedir.

#### OLGULARDAN ÖRNEKLER

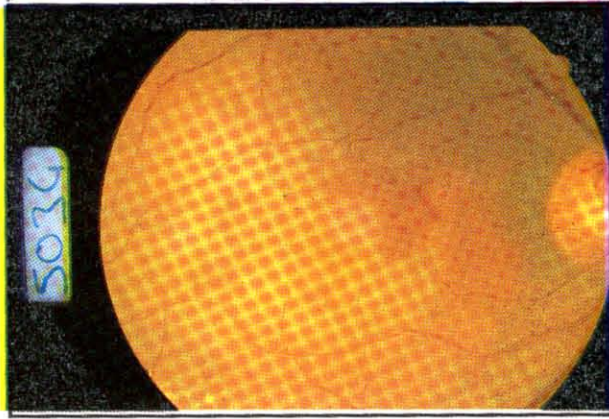
OLGU 1:65, Erkek, semptom süresi 1 yıl, Görme 40cm'den parmak sayıyor, pigment epitel dekolmanı (PED) ve hemoraji, gizli CNVM, Teleterapi yapıldı. Takip altında Resim 2 a,b).

OLGU 2:72 yaş, Erkek, semtom süresi 8 ay, Görme 0,1, subfoveal okült CNVM, Teleterapi yapıldı. Takip altında (Resim 3 a,b).

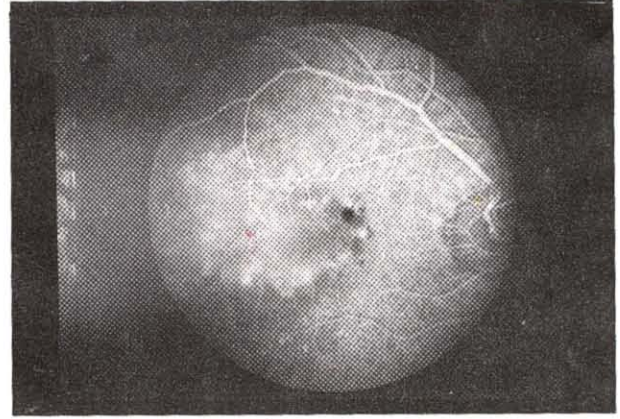
#### TARTIŞMA

Normal kapiller üzerine 8.7 Gy tek dozun bildirilmiştir.<sup>17,18</sup>

12.5-20 Gy dozların seröz retina dekolmanı ile beraber koroid hemanjiomlarına etkisi bildirilmiştir<sup>19</sup>. Gözde yeni damarların radyasyonla tedavisi fikri yeni değildir. 1948'de Ea-



Resim 3. a



Resim 3.b

les hastalığında radyoterapinin kullanıldığı bildirilmiştir<sup>20</sup>. Böyle bir tedavide gözün en hassas kısmı lenstir ve 5.5 Gy ile %50 şansa katarakt gelişir. 4-10 Gy ile kataraktın latent dönemi 6.5 yıldır. Radyasyona bağlı sekonder malignite riski %0.25 olup tedavi 65 yaş ve üzeri hasta grubuna yapıldığı için ve sekonder malignensi için gerekli latent periyodun 15-20 yıl olduğu gözönüne alındığında bu risk göz ardı edilmelidir<sup>21</sup>.

Önerilen doz tek veya tercihan bölünmüş dozlarda total 12 Gy veya üzeri olup lensi koruma tekniklerinin kullanılması katarakt gelişim riskini azaltacaktır<sup>18,20-22</sup>. 12 aylık takipte görmeyi koruma oranı %63, CNVM gerilemesi %77 oranında bildirilmiş ve vasooklüzif cevabın radyasyondan 6 ay sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir<sup>18</sup>.

### SONUÇ

Bilinen tedavi yöntemlerinin yaşa bağlı maküla dejeneresanslarının (YBMD) "yaş" tipinde ne kadar zayıf kaldığı göz önüne alındığında alternatif tedavi yöntemlerinin arayışlarının süreceği açıktır.

Bu ön çalışma gelecek için umut vaat-etmektedir. Ancak uzun takiplere ve daha fazla hasta sayısına gerek vardır.

### KAYNAKLAR

1. Bressler NM, Bressler SR, Fine SL, (1988) Age related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 32:375-412.
2. Bind AC(1992) Bruch's membrane change with age. *BR J. Ophthalmol* 76:166-68.
3. Macular photocoagulation Study Group(1991) Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study *Arc Ophthalmol* 109:1242-57.
4. Yanuzzi LA, Slaughter SS, Sononson JA, Guyer DR, On-

loch DA (1992) Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularisation. *Retina* 12:191-223.

5. Frederick AR, Monlay MG, Topping TM, Peterson TS, Wilson DS(1993) The appearance of stippled retinal pigment epithelial detachment. *Retina* 13:3-7.
6. Tornambe PE, Poliner LS, Hovey CS, Tonen D(1992) Scatter macular photocoagulation for subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration *Retina* 12:305-14.
7. Coscas G, Soubrane G, Romahesfasoho c, Fandeanu C (1991) Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration: results of a randomised clinical trial. *Arc ophtalmol* 109:1258-65.
8. Bressler NM, Frost CA, Bressler SB, Murphy RP, Fine SL(1988) Natural cause of poorly defined choroidal neovascularisation associated with macular degeneration. *Arch ophtalmol* 106:1537-42.
9. Guyer DR, Fine SL, Maguine, Haukins BS, Owens SL, Murphy RP(1986) Subfoveal choroidal neovascular membrane in age-related macular degeneration. Visual prognosis in eyes with relatively good visual acuity. *Arch ophtalmol* 104:702-5.
10. Singeman LS, Stockfish SH(1989) Natural history of subfoveal pigment epithelial detachment, associated with subfoveal or an identifiable choroidal neovascularisation complication age-related macular degeneration. *Arch clin Exp ophtalmol* 227:501-7.
11. Macular Photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for senile macular Degeneration. Results of a Randomised clinical trial. *Arch Ophtalmol* 1982;100:912-18.
12. Macular photocoagulation Study Group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. 3 year Results from Randomised clinical Trials. *Arch ophtalmol* 1986;104:694-701.
13. Macular photocoagulation Study Group: Recurrent choroidal Neovascularisation After Argon laser photocoagulation for Neovascular Maculopathy. *Arch Ophtalmol* 186 : 104:503-12
14. Macular photocoagulation Study Group: Krypton Laser photocoagulation for Neovascular lesions of Age-Related Macular Degeneration Result of Randomised clinical trial. *Arch Ophtalmol* 1990;108:816-24.
15. Macular photocoagulation Study Group: Laser photocoagulation of subfoveal Neovascular lesions in Age-

- Related macular Degeneration : Results of a Randomised clinical trial Arch Ophthalmol 1991;109:1220-31.
16. Klain ML, Jonizzo PA, Watzke RC(1988) Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. Ophthalmol 96:1416-19.
  17. Reinhold HS(1988) Vasculoconnective tissue. In: Schrer E, Streffer C, Trott KR(eds) Radiopathology of organs and tissues. Springer, Berlin Heidelberg New York pp263-68.
  18. Chokraverty V, Houston RF, Archer DB: Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. Br J. Ophthalmology 1993;77:265-73.
  19. Scott TA, Ausberger JJ, Brady LW, Hernandez C, Woodleigh R(1991): Low dose ocular irradiation for diffuse choroidal hemangiomas associated with bullous nonrhegmatogenous retinal detachment. Retinal 11:389-93.
  20. Guyton JS, Reese AB(1948) Use of roentgen therapy for retinal diseases characterized by new-formed blood vessels. Arch Ophthalmol 40:389-412.
  21. Bergink GJ, Deutman AF, Broek JFCM, Van Daal WAJ, Maazan RWM: Radiation therapy for subfoveal choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. a pilot study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1994;232:591-98.
  22. Bergink GJ, Deutman AF, Van Daal WAJ(1992) Radiation therapy for subfoveal choroid neovascular membranes in age related macular degeneration: a pilot study-int Ophthalmol 16(Suppl):16.