

Uveal Melanomlarda Episkleral Plak Brakiterapisi

Episcleral Plaque Brachytherapy for Uveal Melanoma

¹ Serdar ÖZLER / ORCID No: 0009-0004-3746-0761

² Alp ALALUF / ORCID No: 0000-0003-2293-2020

³ Özcan KAYIKÇIOĞLU / ORCID No: 0000-0002-9457-9871

¹ Doçent Doktor, Serbest Hekim, 1382 sokak 12/2 Alsancak, İzmir 35220 Türkiye

² Operatör Doktor, Serbest Hekim, Ali Çetinkaya Bulvarı No 71/4 Alsancak, İzmir 35220, Türkiye

³ Profesör Doktor, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hst AD, Uncubozköy-MANİSA

Geliş Tarihi/Received: 05/06/2023 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31/08/2023 **DOI:** 10. 37783/CRJ-0394

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Serbest Hekim, 1382 sokak 12/2 Alsancak, İzmir 35220 Türkiye

Tel. /Phone: +90 (532) 216 4176 **E-posta/E-mail:** serdarozler@gmail.com

ÖZ

Uveal melanomların primer tedavi şekli 100 yıldan uzun bir süredir enükleasyon cerrahisiydi. Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması (COMS) 2001’de göz küresini koruyan episkleral plak brakiterapisinin emniyetli ve etkin bir yöntem olduğunu ayrıca enükleasyon tedavisi ile aralarında sağkalım oranları açısından bir fark olmadığını ortaya koydu. Episkleral plak brakiterapisi günümüzde uveal melanomlarda gözü ve görmeyi korumak için en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir. Bu derlemede görmenin korunmasını, lokal tümör destrüksiyonunu ve metastazsız sağkalımı maksimize eden yöntemler incelenecektir. Bu yöntemler sonuçları geliştirecek ve riskleri en aza indirecek tıbbi fizik ve radyasyon tedavisi tekniklerini kapsamaktadır. Özellikle intraoküler radyasyon dağılımına, tümör büyüklüğü ve intraoküler yerleşimine göre plak seçimleri değerlendirilecektir. Tedavi öncesi dozimetreye bağlı plak seçimlerinin görmeyi en iyi düzeyde tutmasının ve lokal tümör kontrolünün geliştirilmesi için etkili yöntemler incelenecektir. Plak yönetimi, stratejileri ve bunlarla ilişkili risklerin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacak temel tanımlar ve kavramlar anlatılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Göz içi tümör, uveal melanom, episkleral plak brakiterapisi.

Abstract

Treatment of uveal melanomas with enucleation surgery has been the primary method for more than 100 years. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) demonstrated in 2001 that globe-sparing episcleral brachytherapy for uveal melanoma was a safe and an effective method and there was no difference in survival rates compared with enucleation therapy. Consequently, plaque brachytherapy has become the most commonly used method to preserve the eye and vision in uveal melanomas. In this review, methods that maximize vision preservation, local tumor destruction and metastasis-free survival rates are presented. These methods include medical physics and radiation therapy techniques that improve treatment results and minimize risks. Emphasis is given to plaque selection based on intraocular radiation distribution, tumor size and intraocular location. Pre-treatment dosimetry based plaque selection offers an effective way to maximize vision and improve local control. Key definitions and concepts are provided to allow for a better understanding of plaque management, strategies and associated risks.

Key Words: Intraocular tumor, uveal melanoma, episcleral plaque brachytherapy.

1. Giriş

Enükleasyon uveal melanomlu hastalar için 100 yıldan uzun bir süredir standart tedavi olarak kabul edilmişti. Oftalmolojinin önemli bir dalı haline gelen oftalmik onkoloji son zamanlarda cerrahi tedaviden ziyade medikal ve radyasyon tedavisini kapsayan bir uzmanlığa dönüşmeye başlamıştır.^{1,2} Radyasyon tedavisi iyi ve kötü huylu tümör yönetiminin ayrılmaz bir parçası olmuştur.³ Uveal melanomlarda radyasyon tedavileri arasında, episkleral plak brakiterapisi (EPB) görmeyi, göz küresini ve hayatı korumak için en yaygın kullanılan bir alternatif haline gelmiştir.⁴

EPB, Stallard'ın orijinal olarak kullandığı yüksek enerjili disk şeklindeki cobalt-60 (Co-60) kaynaklarından, Lommatzsch'in beta ışını yayan rutenyum-106 (Ru-106), stronsiyum-90 (Sr-90) ve ardından altın plak korumalı düşük enerjili gamma ışını (foton) yayan radyoizotoplar iyot-125 (I-125) ve palladyum-103 (Pd-103) tohumlarına (seed) dönüşmüştür.⁵⁻⁸ Her değişiklikte oküler onkologlar farklı oküler radyasyon dağılımlarının yanı sıra, hem doktorlar hem de hastalar için radyasyon güvenliğinde potansiyel iyileştirmeler sağlamıştır. I-125 ve Pd-103'e geçiş oküler adneksiyal radyasyon yan etkilerini önemli ölçüde azaltmış ve hastaların hastanede ayakta tedavi bakımına geçmesine izin vermiştir. I-125, Pd-103, Ru-106 ve iridyum-192 (Ir-192) dahil olmak üzere bir dizi radyoizotop EPB için kullanılmış olup retrospektif araştırmalardan farklı sonuçlar alınmıştır.⁹ Ülkemizde EPB'nde radyoizotop kullanımı ilk olarak Co-60 ile Günalp ve ark.¹⁰ sonra I-125 ile Özler ve ark.¹¹ ve daha sonra Ru-106 ile Gündüz ve ark.¹² tarafından bildirilmiştir.

Uveal melanom tedavisi açısından tartışmalı noktaları çözebilmek amacıyla 1980'lerde Kollaboratif Oküler Melanom Çalışması (COMS) kurulmuştur. COMS Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde gerçekleştirilmiş çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışmadır. Bu çalışmanın amacı orta büyüklükteki melanomların enükleasyonu ile I-125 EPB arasındaki etkinliği karşılaştırmaktır. İlk sonuçlar 2001'de yayınlanmıştır.^{13,14} COMS EPB'yle ilgili ilk bulgularında görmenin korunabildiğini bildirmiştir.¹³ Göz küresini koruyan I-125 EPB'nin etkinliği enükleasyon ile karşılaştırıldığında hastalarda eşit yaşam şansları bulunmuştur.¹⁴

Amerikan Brakiterapi Derneği (American Brachytherapy Society/ABS)-Oftalmik Onkoloji Görev Gücü (Ophthalmic Oncology Task Force/OOTF) tarafından geliştirilen 2014 kılavuzlarına göre uveal melanomlarda plak seçimi, mevcut tüm radyoizotop kaynaklarının intraoküler doz dağılımlarının karşılaştırılmasına dayanmalıdır.¹⁵ Normal oküler yapılara en

az radyasyon dozu vererek tedaviyi sağlayan kaynağın, doza bağlı radyasyon risklerini azaltacağı düşünülmektedir. COMS yönergeleri dışında EPB kullanımına yönelik standartlaştırılmı ş prosedürler yoktur.

Bu çalışmada EPB'nde plak kaynağı seçimi, spesifik partikül enerjisi, dozimetri, plak yapımı, plak cerrahisi ve radyobiyoloji ile ilişkili riskler ve avantajlar açıklanmaktadır. Her bir parametre görme düzeyindeki korunmayı, yan etkileri, oküler sağlığı, lokal kontrolün başarısızlığını ve dolayısıyla metastatik hastalık oranlarını etkilemekte olup dikkatle incelenmelidir.

2. Hasta Seçimi ve Yaklaşım

Modern yöntemler klinik tanının doğru koyulabilmesi ni büyük ölçüde geliştirmiştir. Hasta öyküsü ve fizik muayene (biyomikroskopi, oftalmoskopi, göz içi basıncı ve en iyi düzeltilmiş görme keskinliği dahil) vazgeçilmez olmakla birlikte gelişmiş oftalmik onkoloji servislerinde ayrıca yüksek ve düşük frekanslı ultrason görüntüleme, geniş alan fundus fotoğrafisi, göz içi anjiyografisi, fundus otofloresans görüntüleme, optik koherens tomografi, BT (bilgisayarlı tomografi), MRG (manyetik rezonans görüntüleme), pozitron emisyon tomografisi/BT ve biyopsi yöntemleri de kullanılmaktadır. Lens ve vitreus saydam ise deneyimli bir oftalmolog genellikle oftalmoskopi, göz dibi fotoğrafisi ve ultrason ile gözlemlenen özelliklere dayanarak uveal melanom tanısını koyabilir.¹⁵

Metastaz araştırması açısından başlangıç olarak risk altındaki karaciğere odaklanılır. Ameliyattan önce, karaciğer fonksiyon testleri, batın, göğüs BT'leri ve göğüs röntgeni alınmalıdır. Fiziksel olarak da hepatomegali ve cilt altı nodüllerin varlığına bakılmalıdır.

Ayırıcı tanı bazı benign vasküler yapıları ve metastatik lezyonları (özellikle meme, akciğer, bağırsak, böbrek veya prostatın adenokarsinomlarını) içerir.⁹ Oftalmologun tanısal doğruluğu enükleasyon uygulanan dikkatle seçilmiş orta ve büyük boyutlu melanomaları olan hastalarda COMS çalışmaları ile doğrulanmıştır.¹⁶ Bununla birlikte benign nevüslerle karıştırılabilecek küçük lezyonlarda,¹⁷ ciddi lokal hemorajisi veya önemli miktarda sekonder retina dekolmanları olan büyük tümörlerde tanısal doğruluk daha zordur. Oküler olmayan malignite öyküsü mevcut hastalar metastatik koroidal lezyonlar için daha yüksek risk altındadırlar.

ABS-OOTF, uveal melanomdan dolayı metastatik hastalık varlığının brakiterapi için mutlak bir kontrendikasyon olmadığını ancak yaşam beklentisi düşük olan veya cerrahi

tolere edemeyecek hastalar için brakiterapi önerilmediğini bildirmektedir. Brakiterapi tümörle ilişkili retina dekolmanından kaynaklanan görme kaybını sınırlayabilir veya tümör büyümesinin kısa sürede ikincil açı kapanması glokomuna neden olması engellenebilir. Ayrıca, primer tümör brakiterapisi tercih edilip sistemik bir tedavi çalışmasına giren metastazlı küçük bir hasta grubunda hayatta kalma olasılığı da vardır.

3. Uveal Melanomların Episkleral Plak Brakiterapisi

Genel olarak küçük T1 uveal melanomları (<2,5 mm yükseklik ve <10 mm taban çapı) olan hastalarda tedaviden önce büyüme gözlemlenmeye çalışılır. 2,5-10 mm yüksekliğinde ve <16 mm taban çapında orta büyüklükte (T2) ve >10 mm yüksekliğinde veya >16 mm taban çapında büyük boyutlu (T3 ve T4) uveal melanomları olan çoğu olguda hasta sistemik açıdan sağlıklıysa ve metastatik hastalığı yoksa (N0, M0) tedavi gerekir.⁹

Plak tedavisinin 2014 ABS kullanım endikasyonları 2003 ABS kılavuzundan bu yana genişletilmiştir.¹⁵ (Tablo 1). İris, korpus siliyare, koroid, subfoveal, jukstapapiller ve sirkumpapiller melanomlarda yayınlara artık brakiterapiyi önermektedir. Aynı zamanda bazı küçük ve büyük tümörlerin tedavilerinin yanı sıra sınırlı ekstraskleral uzantıya sahip olanlar da bunlara dahil edilmektedir.

Tablo 1: Episkleral plak brakiterapisinin 2014 ABS kullanım endikasyonları

UVEAL MALİGN MELANOM TEDAVİSİNDE 2014 ABS ÖNERİLERİ

Uveal melanomunun klinik tanısı, tedavi için yeterlidir. Histopatolojik doğrulama gerekli değildir. Küçük melanomlar göz kanseri uzmanının takdirine bağlı olarak tedavi edilebilir.

AJCC T1, T2, T3, ve T4a-d uveal melanom hastaları olası görme, göz tutulma, ve lokal kontrol sonuçları hakkında danışmanlık yapıldıktan sonra tedavi edilebilir.

Peripapiller ve subfoveal melanomlu ayrıca eksudatif retina dekolmanları olan hastalar tipik olarak daha kötü görme ve lokal kontrol sonuçlarına sahiptir. Buna göre danışmanlık yapılmalıdır.

T4e ekstraoküler yayılımı olan [a], bazal çapları brakiterapi sınırlarını aşan, ağrılı görmesi olmayan gözler ve ışık algısı olmayan gözlerdeki tümörler plak tedavisi için uygun değildir.

ABS=Amerikan Brakiterapi Derneği, AJCC= American Joint Commission on Cancer; [a]Ru-106 ve Sr-90 plakları nodüler ekstraskleral yayınlarda daha az uygulanabilir.

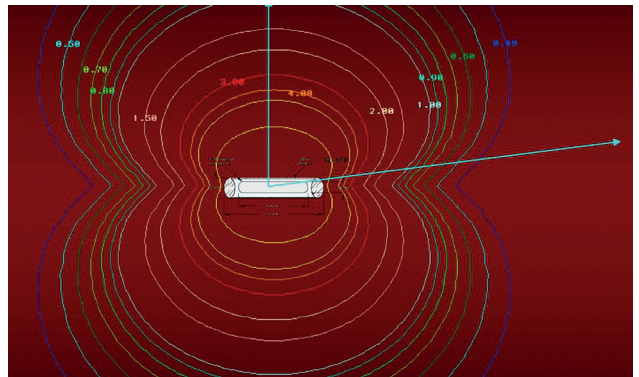
ABS-OOTF, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (American Joint Commission on Cancer/AJCC) göz kanseri evrelemesi sistemini birçok nedenden dolayı uveal melanom için de uyarlamıştır. COMS sınıflaması sadece ekstraskleral yayılımı olmayan küçük, orta ve büyük melanom kategorilerini içerir. Halbuki AJCC uveal melanom T evrelemesi sistemi 7000'den fazla vakada metastaz öngörüldüğünü göstermiştir ki bu du-

rumda tümör, lenf nodu ve metastaz sınıflaması kullanımı oftalmik onkolojiyi genel onkolojinin ana merkezine taşımıştır.¹⁵

ABS-OOTF spesifik uveal melanom boyutu veya yerleşim aralığını tanımlamak yerine brakiterapi dışlama kriterleri olarak büyük ekstraoküler yayılımı olan tümörleri (T4e veya >5 mm), görmeyen ağrılı gözleri ve ışık algılaması bulunmadığı durumları önermektedir. Alternatif tedavilerin kabul edilemez olduğu durumlar bulunabileceği ve brakiterapi için hasta tercihinin dikkate alınması gerektiği belirtilmektedir.

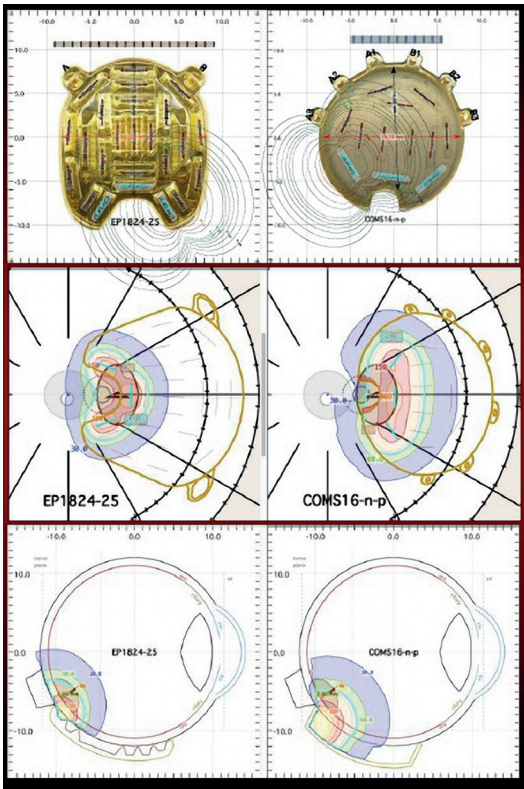
Optik diske yakın, dokunan veya çevreleyen tümörler için de brakiterapi tartışmalıdır. Göz içinde görüldüğü gibi optik disk çapı tipik olarak 1,8 mm'dir. Ancak optik sinir gözden çıkıp orbitaya girerken optik sinir kılıfı gibi ek bileşenlerle çevrilir ve 5-6 mm'ye kadar genişler. Bu nedenle retrobulber optik sinir kılıfına mükemmel bir şekilde yerleştirilmiş bile olsa standard yuvarlak bir plakin posterior uzantısı optik diskin kenarından en az 1,5 mm uzakta olacaktır. Orbital optik sinir çapı, tümörü ve güvenlik sınırını kapsayacak şekilde standart yuvarlak plak konumlandırmasını engeller. Jukstapapiller tümörlerin tedavisinde lokal kontrolün brakiterapi ile daha az başarılı olmasından dolayı, bazı merkezler tedavi bölgesini genişletmek için lazer kullanırken, diğer bazı merkezler harici ışın radyasyon tedavisi (external beam radiation therapy/EBRT-ör: proton, helyum iyonu, lineer hızlandırıcı/LINAC ile oluşturulan fotonlar, sterotaktik radyocerrahileri) kullanmıştır.

İlk standard yuvarlak COMS plakları (COMS Trachsel Dental Studio, Rochester, MN, USA) peripapiller tümörler için zayıf bir dizayn olduğundan optik sinir kılıfına tam oturabilmesi için plak üzerinde çentikler bulunması gerektiği anlaşılmıştır.¹⁸ Ayrıca, bu çentiklere yakın radyoaktif tohumların kaynak anizotropilerinin (tohumun uzun ekseni boyunca radyasyonun hem radyoizotoptan hem titanyum kılıftan geçmek zorunda olduğu için daha az yayılması) mükemmel ayarlanması gerekmektedir. Anizotropinin optimize edilememesi, optik disk veya çevresindeki tümörün daha az doz almasına sebep olur (Şekil 1).



Şekil 1: I-125 tohumunu çevreleyen kaynak anizotropisi. (Astrahan'ın izniyle)

Daha sonra geliştirilen çentikli COMS plaklarında, çentiğe en yakın 3 tohumdan sadece bir tanesinin eksenini çentik eğrisine tanjansiyel olarak yerleştirilmiştir. Diğer 2 tohum oldukça uzaktadır ve uzun eksenleri çentiğe doğru yönlendirilmiştir. Bu nedenle çentik ve tümör zayıf olarak radyasyon alanında bulunmaktadırlar. Eye Physics (Eye Physics LLC, Los Alamitos, CA, USA) plaklarında çentiğe yakın olan kaynakların hepsinin veya en azından çoğunun çentik eğrisine tanjansiyel olması, COMS plaklarıyla karşılaştırıldığında, anlamlı ölçüde optik disk ve çevresinin dozimetrik olarak daha iyi kapsanmasını sağlamaktadır (Şekil 2). Tohum kaynaklarının bu anizotropik özellikleri dozimetrik hesaplamaları daha karmaşık hale getirmektedir. Medikal fizikçiler, plaktaki oluklara tohumları, hem çentiğin yarattığı boşluğu hem de hedef tümör hacmini radyasyonla tam olarak çevrelemek için özel olarak yerleştirirler.¹⁹⁻²¹



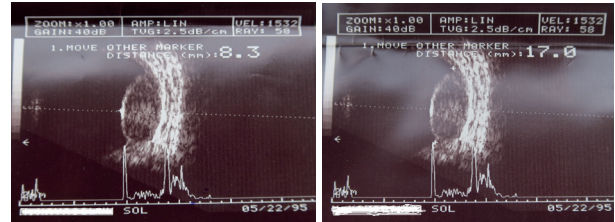
Şekil 2: Peripapiller tümörlerin tedavisinde optik sinir kılıfına uyandıran çentikli Eye Physics ve çentikli COMS plakları. (Astrahan'ın izniyle)

Ru-106 ve Sr-90 gibi yüksek enerjili beta ışını yayan plakların kenarlarındaki doz, I-125 ve Pd-103 gibi düşük enerjili gamma ışınları yayan plaklara kıyasla daha keskin bir penumbra (plak kenarlarına daha az saçılmadan dolayı ani ışın düşmesi) gösterir.¹⁸⁻²¹ Bu nedenle, çentik içindeki jukstapapiller ve sirkumpapiller tümör dokusu, Ru-106 ve Sr-90 plaklarında, I-125 ve Pd-103 plaklarına göre daha az ışın almaktadır.

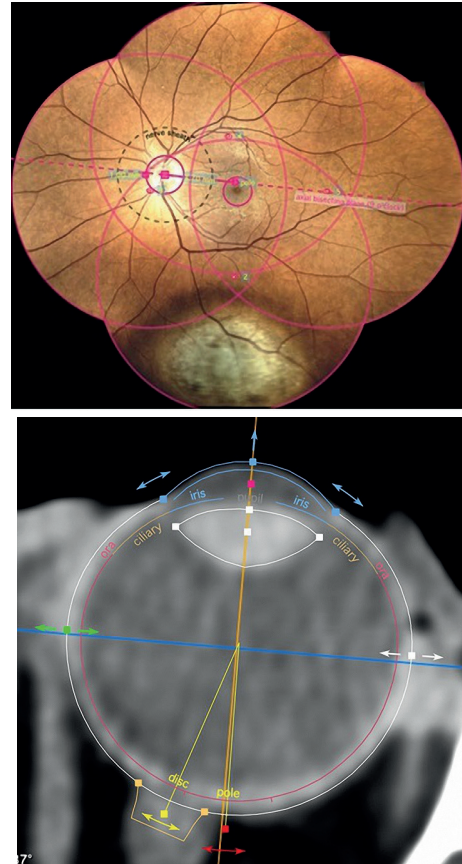
a. Tümörün lokalizasyonu

Plak üretimi için oftalmolog tarafından tümör taban çapları ve tümör yüksekliği klinik olarak ölçülmeli ve standart A ve B taramalı ultrasonografi ile doğrulanmalıdır (Şekil 3

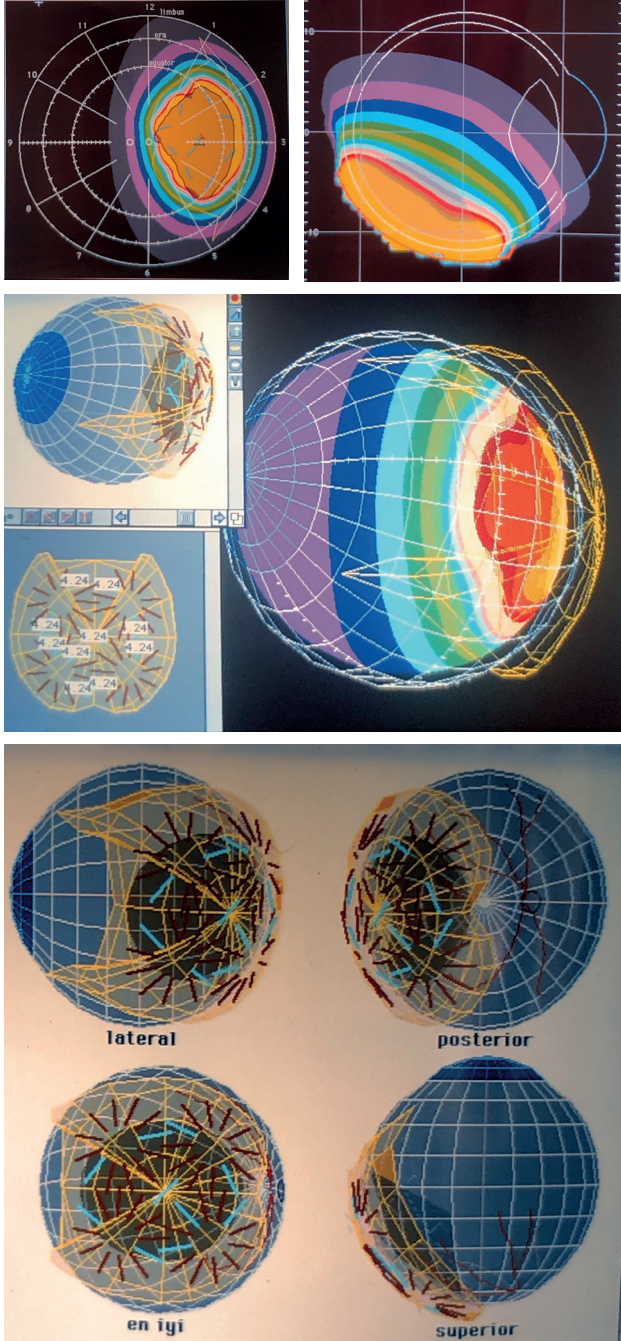
A-B). Tümör merkezi ve tümör sınırından optik sinir, makula/foveola, ekvator, ora serrata, lensin merkezi ve karşı duvar gibi çevreleyen yapılara göre tümör oryantasyonunu gösteren ayrıntılı bir fundus diyagramı saat-kadranını gösterecek şekilde çizilmelidir. Fundus diyagramına alternatif bir yöntem, BT veya MRG ile fundus fotoğrafçılığının bir kombinasyonudur (Şekil 4 A-B). Bu yöntemlerden hassas bir şekilde elde edilen göz ve tümör boyutları, bilgisayarlı bir tedavi planlama sistemine aktarılarak, doğru plak seçimi için göz ve tümörün üç boyutlu (3D) rekonstrüksiyonu oluşturulur.^{20,21} 3D rekonstrüksiyon teknikleri elle çizilmiş diyagramlardaki tümör boyutu ve konum verileri belirsizliklerini azaltmaktadır.^{22,23} (Şekil 5 A-B-C-D). Bu süreçte aynı zamanda radyoizotop ve/veya tohum seçimi ve oryantasyonu, doz ayarlanması ve doz oranının belirlenmesi sağlanır.



Şekil 3: (A) Tümör yüksekliğinin ultrasonografik olarak ölçümü. (B) Tümör taban çapının ultrasonografik olarak ölçümü.



Şekil 4: (A) Fundus fotoğrafisiyle belirlenen tümör sınırlarının 3D plak simülatörüne yüklenmesi. (B) BT veya MRG ile saptanan göze ait ölçümlerin 3D plak simülatörüne yüklenmesi. (Astrahan'ın izniyle)



Şekil 5: (A) Koronal planda radyasyon izodoz dağılımı. (B) Sagittal planda radyasyon izodoz dağılımı. (C) 3D plak konumu ve radyoaktif tohumların plak içindeki yerleşimi. (D) Altın plakin 3D olarak çeşitli yönlerden episkleral konumu.

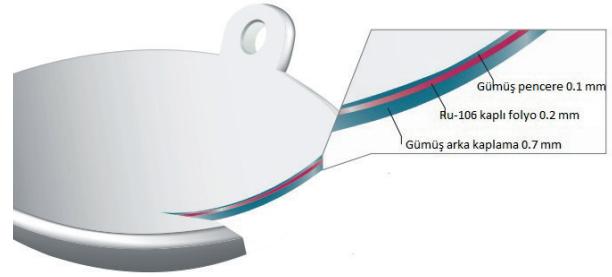
b. Radyoizotop seçimi

ABD’de oküler brakiterapide kullanılan en yaygın ve COMS’da kullanılmasına izin verilen tek radyoizotop I-125’dir. COMS dışında en sıklıkla kullanılan radyoizotoplar Ru-106, I-125, Pd-103 ve Sr-90’dır.⁴

Co-60 ve Ir-192 radyoizotopları, yüksek enerjili gamma emisyonuna sahip olup normal oküler yapılara ve çevreye büyük radyasyon dozları vermektedir. Ru-106 ve Sr-90 plaklarında ise

beta-elektronların kısa menziline rağmen, mevcut radyasyona ilave olarak ortaya çıkan yüksek enerjili Bremsstrahlung radyasyonu (Almanca bremsen=frenleme, strahlung=radyasyon, genelde bir elektronun, atom çekirdeği tarafından yavaşlatılmasıyla oluşur ve enerjinin korunumu yasasına bağlı olarak ortaya çıkan kinetik enerji ek radyasyona dönüşür) riski arttırmaktadır.⁴ I-125 ve Pd-103’ün düşük gamma emisyonu üstteki altın plak tarafından kolayca emildiğinden, komşu normal ekstraoküler yapılara ve çevreye çok az doz yayılmaktadır.⁹

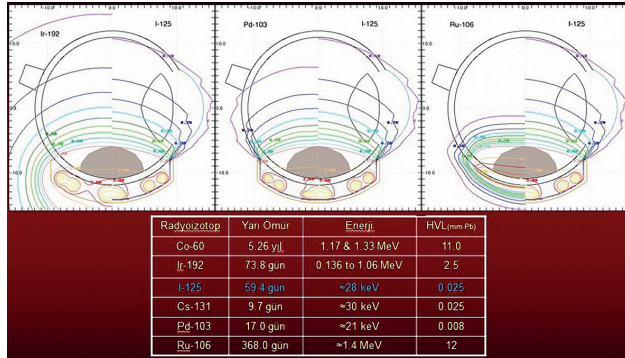
Ru-106 plakları katmanlar halinde imal edilmiştir. Arka yüzlerinde 0,7 mm iç yüzlerinde ise 0,1 mm kalınlığında gümüş kaplama bulunmaktadır. Bunların ortasında 0,2 mm kalınlığında Ru-106 folyo mevcuttur. Plak 1 mm genişliğinde gümüş bir dış çerçeve ile sınırlanmıştır.^{4,24} (Şekil 6). Bebig (Bebig, Eckert ve Ziegler Corp., Berlin, Almanya) 0,7 mm’lik dış gümüş desteğin plakin arkasındaki beta radyasyonunun %95’ini bloke ettiğini ve Ru-106 folyo bloklarını kaplayan iç katman olan 0,1 mm gümüşün sklera ve tümöre yeterli doz verdiğini belirtmiştir.^{4,24} 11,6 ile 25,4 mm aralığında Ru-106 plak çapları mevcut olsa da gümüş çerçeveden dolayı işlevsel boyutlar her iki tarafta 1 mm daha küçüktür.



Şekil 6: Ru-106 plak tasarımı. (Eckert & Ziegler’in izniyle)

I-125 ve Pd-103 radyoaktif tohumları altın plaklara ya fabrikasyon ya da daha yaygın olarak alt uzmanlık merkezlerinde monte edilirler.²⁵ Pd-103 ve I-125 tohumları boyut olarak eşdeğer olup dozimetri yöntemleri de benzerdir. Tohumların her vaka için değiştirilebilen ve sıralanabilen spesifik bir etkinliği vardır. Katı Ru-106 plaklarının aksine, Pd-103 ve I-125’te değişken tohum aktivitesi bulunması ve altın plak içindeki konumlarında kaynak anizotropisinden yararlanılabilmesi, radyasyonu makula, optik sinir veya lense en az düzeyde tutabilmek için özelleştirilmiş plakların dozimetrik modülasyonlarına izin vermektedir.²⁶ Altın, düşük enerjili I-125 ve Pd-103 radyasyonunun %99,975’ini bloke ettiği gösterilen yüksek Z özellikli bir metaldir (çekirdeğinde çok sayıda proton bulunan bir kimyasal element olup kendisine doğru gelen başka elementin ışınmasını yani proton ve elektronlarını geriye saçan hatta bu tür gamma ışınlarını absorbe eden ve koruma sağlayan metaller).

EPB sırasında, radyasyon göze skleradan girer, tümör stroması boyunca ilerleyerek tümörün apexine ulaşır, bu nedenle doz sklerada en yüksektir ve tümörün içinde apikal reçete noktasına kadar kademeli olarak azalır. Ru-106 beta-elektronları, I-125 ve Pd-103 gamma parçacıklarına göre koroidal melanom apeksine giden yol boyunca normal dokularla daha fazla etkileşime girip, daha fazla absorbe edildiklerinden apikal reçete noktasına daha az ulaşabilir. Bu doz gradyanı (doz düşmesi) tabandan tepeye doğru sırasıyla en yüksek Ru-106, Pd-103, ve I-125'e aittir.^{15,25} Ayrıca I-125 ve Pd-103 plaklarına kıyasla, Ru-106 plakları, plak kenarlarında daha keskin bir penumbra (plak kenarlarına daha az saçılmadan dolayı ani ışın düşmesi) gösterir. Bu keskin beta doz düşüş etkisi ek olarak plakın iç kısmındaki gümüş ile daha da düşer. Böylece, tümör apeks reçete dozu eşitken, benzer boyuttaki intraoküler tümörlerde Ru-106 skleral dozu eksponansiyel olarak katlanarak, Pd-103 veya I-125'den çok daha yükseklere çıkar (Şekil 7). Bu durum Ru-106'da skleromalaziye ve görme kaybı ile sonuçlanan vazo-oklüzif korioretinal atrofiye neden olabileceği için çok önemlidir. Skleromalazi için risk faktörü 1000 Gy radyasyon dozu olup bu durum radyasyon makülopatisi eşliğinin 20 katından fazladır. Bu durumu telafi etmek için koroidal melanomlar etrafında Ru-106 için çok daha geniş marjlar ve dolayısıyla daha büyük Ru-106 plaklar kullanılarak doz gradyanı dikleştirilir ve yan saçılma ışınlanması artırılır.⁴ Bütün bunların sonucu olarak, Ru-106 plakları ancak 5-6 mm'den küçük tümörler için uygulanabilmektedir.



Şekil 7: Episkleral plak brakiterapisinde radyoizotop seçimi. Aynı boyuttaki bir tümörün tedavisi esnasında kullanılan çeşitli radyoizotopların göz içi ve çevreye yaydıkları radyasyon izodoz eğrileri. (Astrahan'ın izniyle). HVL: Half value layer, MeV: Megaelektron volt, KeV: Kiloelektron volt.

Karşılaştırmalı dozimetri deneyimlerinde, doz gradyanı etkisiyle ön uveal melanomların Ru-106 plak tedavisinde gözün arka kutbunun (fovea ve optik disk) en düşük radyasyona maruz kaldığı anlaşılmıştır.⁴ Yüksekliği 5 mm'den az olan ön uvea melanomlarının plak tedavisinin hem Ru-106 hem de I-125 ve Pd-103 radyoterapisinden sonra görme korunmasıyla sonuçlanacağına dair deneyimler bildirilmiştir.⁴

c. Plak tasarımı

ABD'de yaygın olarak kullanılan I-125 için hem kenar çerçevesiz hem de kenar çerçevesiz plaklar kullanılmıştır (Şekil 8).



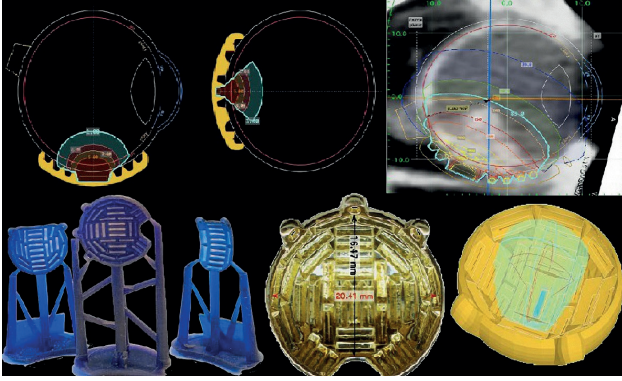
Şekil 8: Yaygın olarak kullanılan episkleral brakiterapi plakları. (Astrahan'ın izniyle)

COMS'da, Silastik radyoaktif tohum taşıyıcının yerleştirilmesini sağlamak için kenar çerçevesiz plaklar kullanılmıştır.²⁷ Standart COMS plakları 5 adet ve dairesel olarak (12, 14, 16, 18 ve 20 mm çaplarında) tasarlanmış olup.²⁸ çok merkezli çalışmalarda ihtiyaç duyulan standardizasyon uygulamaları için uygundur. Ancak standart dairesel plak optik disk ve korneaya yakın yerleşimli tümörler veya ince uzun tümörler için en iyi seçenek değildir. Piyasada bulunan en büyük altın COMS plak 22 mm çapındadır.

COMS yönteminde, tohumlar birer birer bir cımbız veya bir vakum cihazı ile Silastik giriş yuvalarına ayrı ayrı yerleştirilir. Bu işlemler daima radyoaktif koruyucu camın arkasından ve elleri koruyan eldivenler varlığında yapılmalıdır. Silastik ek parça, tedavi planına göre yüklendikten sonra, düşmemesi için, iç kenarı ince bir yapıştırıcı madde tabakasıyla kaplanarak altın plaka tutturulur. Tamamlanan plak daha sonra uygun sterilizasyon kabına yerleştirilir.

USC²⁰ ve NAG²⁹ plaklarında Silastik tohum taşıyıcısı kullanılmayıp tohumlar ön planda belirlenen desende siyanoakrilat yapıştırıcı ile doğrudan altın plakın içbükey yüzüne yapıştırıldığından kenar çerçeveleri kullanılmamıştır. Bu tip özel yapım plaklar kenar çerçevesiz olan COMS plaklarına göre daha ince ve daha az hacimli olup ekstraoküler kasların altına daha kolay yerleştirilebilirler.²¹ Tümörün makulaya, optik sinire, korpus siliyareye yakın olduğu veya düzensiz şekilli olduklarında yuvarlak, çentikli, oval, böbrek şeklinde veya daha değişik şekillerde kişiye özel olarak plaklar tasarlanmaktadır.^{21,26,29} Birinci jenerasyon altın plakları Ir-192 için planladıktan sonra

1980'lerin sonlarına doğru ikinci jenerasyon altın plakları dizayn edip bunları 3D plak simülatörüyle birlikte kullanmaya başlayan Astrahan,^{21,22,25} son yıllarda 3D yazıcı ile ürettiği Eye Physics üçüncü jenerasyon altın plakları kullanmaya başlamıştır. Bu konformal plaklar kişiye ve tümöre özel olarak tasarlanmaktadır (Şekil 9). Eye Physics bütün plak modellerini I-125 yüklenmiş ve sterilize edilmiş bir şekilde ABD içinde 1-2 hafta önce planlayarak kiralama hizmeti vermektedir (IsoAid, LLC, Port Richey, Florida üzerinden).



Şekil 9: 3D yazıcı ile üretilerek kişiye ve tümöre özel olarak tasarlanan 3. jenerasyon altın konformal plaklar. (Astrahan'ın izniyle)

Tümör tabanı çevresinde plak tipine de bağlı olan gerekli optimal tedavi ışınlanması sınırı bilinmemektedir. COMS plakları plak yerleştirmeye, plak hareketindeki hatalara ve tümör kenarının lokasyonundaki belirsizliklere bağlı hataları azaltabilmek için tümörü her yönünden 2-3 mm taşıyacak şekilde tasarlanmaktadır. Kenar çerçevesiz ismarlama plaklar, doz dağılımını plakın fiziksel kenarının ötesine uzatabildiğinden daha küçük bir marja sahip olabilmektedirler.

Ru-106 plak kullanan merkezler tümör apikal yüksekliğini 6 mm'den düşüğe kısıtlar ve nadiren ticari olarak temin edilebilen 20 mm çapından daha büyük Ru-106 plakları kullanır. Sr-90 plakları şu anda 2,5 mm yüksekliğe kadar uveal melanomlar için kullanılmaktadır. Buna karşılık I-125 veya Pd-103 plak kullanan merkezler tedavilerini tümör kalınlığına dayalı olarak keskin hatlarla kısıtlamazlar. Apikal yüksekliği 12 mm'den veya tabanı 20 mm'den büyük tümörleri olan hastalara, prognostik olarak yararlı görüş korunmasının zor olduğu belirtilmeli ve alternatif tedaviler konusunda izahatlarda bulunulmalıdır.

d. Göz plaklarının sterilizasyonu

Plak sterilizasyonunun yaygın olarak kullanılan üç yolu vardır. İlki, 24 saatlik ek hazırlık süresi gerektiren gaz sterilizasyonudur. Bu işlemin avantajı, işlem başladığında plakın hazır ve ameliyathanede olmasıdır. Plaklı kaptaki sterilizasyon

için gazın girmesine izin verecek delikler bulunmalıdır. İkinci teknik buhar sterilizasyonudur. Bu işlem daha az hazırlık süresi (3–10 dakika flaş) gerektirir, hızla ameliyathaneye taşınabilir ve plak prosedüründen önce en az bir saat soğumaya bırakılır. Silastik ihtiva eden plaklar buharla sterilize edilmelidir, çünkü bu işlem ek parçayı deforme edecek ve tohum konumunu değiştirecektir. Üçüncü yöntem olan kimyasal sterilizasyon (Cidex), Silastik ve altın arasında sıkışan Cidex'e hasta reaksiyonu olasılığı nedeniyle, COMS tipi plaklar için önerilmemektedir. Tohumları doğrudan plak içerisine yapıştırıcı ile yapıştıran merkezler yapıştırıcının kurumasını beledikten sonra plakı Cidex içinde 15 dakika bekletip daha sonra bolca serum fizyolojikle yıkarlar.

e. Doz reçetelemesi

ABS-OOTF, tümörün apeksinin veya maksimum yükseklik noktasının doz reçeteleme noktası olarak kalmasını ve reçetelenen izodoz çizgisinin tüm tümörü kapsamasını önermektedir. Uveal melanom için doz reçetelemesi tümörüne göre total olarak 70-100 Gy aralığındadır. COMS tarihsel doz oranı standardı olarak I-125 için 0,60 Gy/h önerir (toplam dozu 3 ile 7 ardışık günde veren 0,60-1,05 Gy/h). Pd-103 plak için ise yayınlanmış olanlardan düşük olmamalıdır.³⁰ Doz modifikasyonlarının farklı tümör boyutlarına, implant sürelerine, kritik normal oküler yapılar için eşik dozlarına ve alternatif radyoizotop kaynaklarına göre yapılması gerekmektedir. Özellikle Ru-106 plakları ile tedavi edilen küçük tümörlerde süreler 3 gün kadar kısa olabilir.

Orijinal COMS dozimetri hesaplama varsayımlarında nokta kaynak yaklaşımı, anizotropi düzeltmesi, altın kalkandan yan zayıflama veya geri saçılma ile Silastik eklentinin doz zayıflatma etkileri hesaba katılmamıştı.⁹ Yeni veriler elde edilip kabul edildikçe, yeniden yapılan hesaplamalar, COMS için orijinal varsayımlara dayanan hesaplamaların, plak boyutuna ve tümör merkezinin kritik yapılar göre konumuna bağlı olarak gerçek dozları %30'a kadar fazla tahmin ettiğini göstermiştir.^{9,31,32} Bu verilerin dahil edilmesi doz hesaplamalarını daha karmaşık hale getirmektedir. Ancak Eye Physics 3D Plaque Simulator gibi yeni verileri ve COMS varsayımlarını hesaplamalarına dahil eden 3D planlama sistemleri doz modifikasyonlarını daha hassas ve kolay hale getirmiştir.^{20,21}

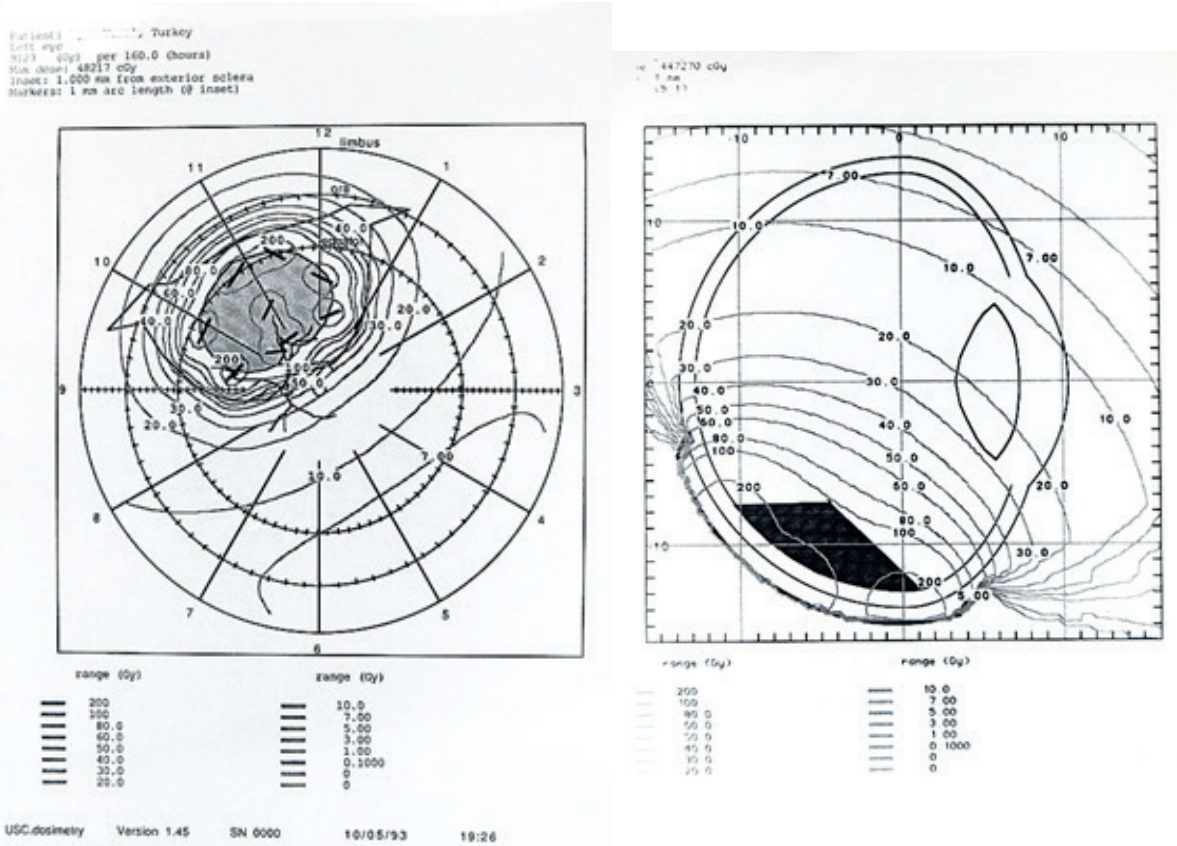
Proton tedavisinde yaklaşık 60 Gy'lik dozlar günde dört (15 Gy) fraksiyon olarak verilir. Yüksek doz oranı proton ışını ile düşük doz oranı EPB arasında anlamlı karşılaştırmalar olmasa da, ABS-OOTF tarafından hem doz oranlarının hem de doz hacimlerinin farklı olduğu kabul edilir¹⁵ (Tablo 2).

Tablo 2: Plak ve Proton Tedavisi Karşılaştırılması

| Plak Tedavisi | Proton Işın Tedavisi |
|---|--------------------------------------|
| Cerrahi uygulama ve çıkarılma | Cerrahi olarak klip implantasyonu |
| Kontinü düşük-doiz-oranlı tedavi 5-7 gün I-125, Pd-103 3-7 gün Ru-106 | 4 günlük yüksek-doiz oranlı uygulama |
| Mobil radyasyon alanı | Statik Radyasyon alanı |
| Daha az ön segment komplikasyonu | Daha çok ön segment komplikasyonu |
| Arka segment komplikasyonları | Arka segment komplikasyonları |
| Daha ucuz | Daha pahalı |

f. Plak tedavisinin planlaması

Bir radyoizotop seçildikten sonra yapılan ön planlama tohum gücünün, uygun izodoz çizgisiyle tümör kapsama alanının ve implant süresinin belirlenmesine yardımcı olur. Türkiye’de ilk defa Ekim 1993’te I-125 radyoizotopu ve 3D plak simülatörü kullanılarak uveal melanomlu hastamızda gerçekleştirdiğimiz EPB’nin ön planlamaları yapılmıştır (Şekil 10 A-B). Toplam implant süresi ameliyathane, hasta ve hekimin uygunluğuna göre değiştirilebilir. Ön plan değişmekte olan tohum gücünün başlangıç aktivite etkinliklerine bağlı yürütülür ve ameliyata giriş tarihi kesinleşince gerçek son plana dönüşür.



Şekil 10: (A) I-125 radyoizotopla 3D plak simülatörü kullandığımız Türkiye’deki ilk hastamızın ön planlama doz dağılımı koronal kesiti (B) Aynı hastamızın ön planlama doz dağılımı sagittal kesiti.

Uygun tümör kapsama alanı elde etmek, makula ile optik sinir gibi kritik yapılara dozu en aza indirmek için üniform veya üniform olmayan plak yüklemesi yapılır.^{20,21,23} Aynı radyoaktif güce ($\pm 10\%$ içinde) sahip tohumlarla simetrik ve düzgün bir şekilde yüklenen bir plak basitlik avantajına sahiptir ve çok merkezli çalışmalar için uygundur. Birkaç yüksek

aktiviteli tohumla eşit şekilde merkezi olarak yüklenen özel yapım plaklar, çok sayıda düşük aktiviteli tohumla eşit şekilde yüklenmiş plaklarla karşılaştırıldığında farklı bir 3D doz dağılımı üretecektir. Gerekirse üniform olmayan yükleme de yapılabilir; bu durum farklı aktiviteye sahip tohumlar veya aynı aktiviteye sahip tohumların üniform olmayan bir dağılımla

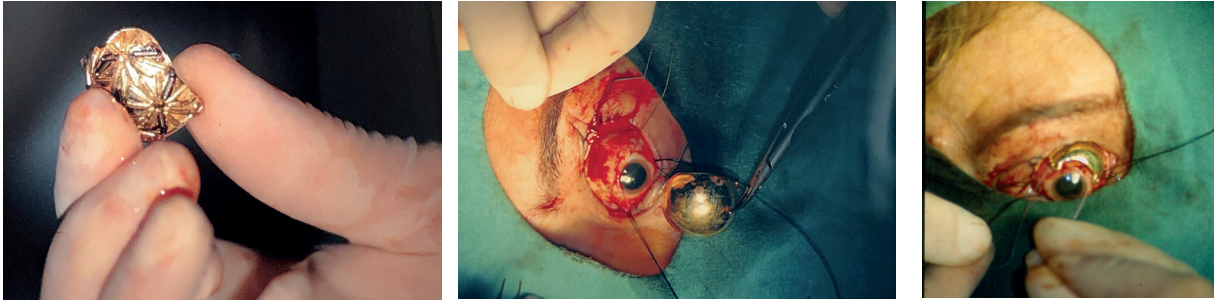
yüklenmesiyle gerçekleştirilebilir. Bir plakta farklı tohum aktiviteleri kullanılıyorsa, tohumların karıştırılmamasına ve plakın yanlış yüklenmemesine dikkat edilmelidir. Tohumlar simetrik olarak düzenlenmemişse, tohum yerleştirme esnasında plakın doğru yönlendirilmesini sağlamak için özel dikkat gösterilmelidir. Anizotropi gibi tohum konumlandırmasından etkilenen faktörler göz içi doz dağılımını şekillendirmek için kullanılabilir, ancak yerleştirme sırasında daha kesin plak yönlendirilmesini gerektirir. Plak tasarımı ve tohum düzenlemesi medikal fizikçi, oftalmolog ve kurumun tercihine bağlıdır. Bununla birlikte, belirli bir tedavi planı seçilirken farklı yükleme modelleri arasındaki dozimetrik farklılıklar akılda tutulmalıdır.

Gerekli tohum gücü ve ameliyat tarihi bilindikten sonra tohumlar üreticiden sipariş edilir. Tohumlar geldikten sonra, toplam implantasyon süresini belirlemek için kesin tohum güçleriyle birlikte ön plan son kez tekrar çalışılır. Yurtdışından temin edilecek tohumların tedariki, plak üretimi ve sterilizasyon için

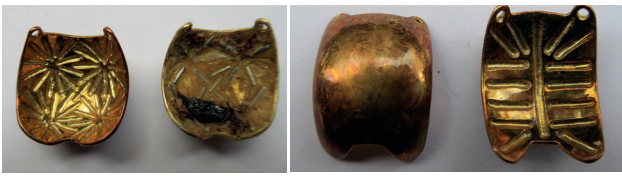
gerekecek süre göz önünde bulundurulmalıdır. Zaman geçtikçe tohum gücü azaldığından tohum aktivite testi tarihi ile cerrahi tarih arasındaki zaman farkına da özel dikkat gösterilmelidir. Her kurum tohum aktivitesini doğrulamak için doz hesaplamasında kullanılan güvenilir bir dozimetri sistemine sahip olmalıdır. Bu prosedür için çeşitli doğrulama teknikleri vardır.⁹

4. Plak Yerleştirme ve Plak Çıkarma

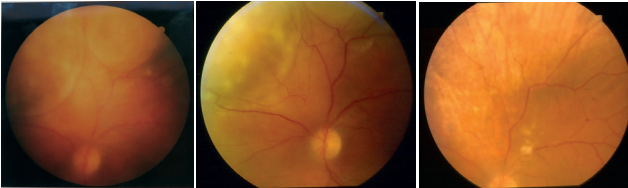
Ameliyatlarda plak yerleştirme konusunda deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır (Şekil 11 A-B-C). Uveal melanomlarda genel olarak USC (University of Southern California) No:9 ve No:10 altın plakları kullandık (Şekil 12 A-B). Türkiye’de ilk kez I-125 EPB uyguladığımız uveal melanomlu hastamızın preoperatif, postoperatif 3. ve 12. ay fundus fotoğraflarında küçülme (Şekil 13 A-B-C) ve bu dönemlere ait tümör yüksekliklerinde ultrasonografik olarak (Şekil 14 A-B-C) azalma görülmektedir.



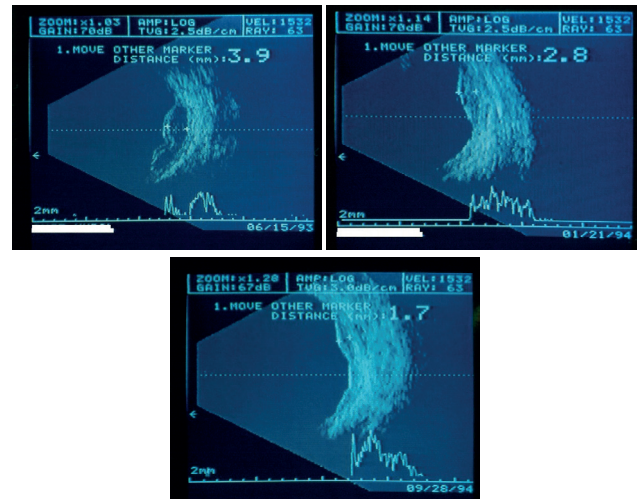
Şekil 11: (A) İçi I-125 tohumla yüklü altın plakı göze yerleştirmemiz öncesindeki görünümü. (B) Radyoaktif tohum bulunmayan model altın plak kullanarak ameliyat öncesi plak oryantasyonu sağlamamız. (C) I-125 yüklü altın plakı hedef episkleral bölgeye yerleştirmemiz.



Şekil 12: (A) Hastalarımızda kullandığımız 2. jenerasyon USC no:10 altın plak; içi I-125 yüksüz ve yüklü. (B) Hastalarımızda kullandığımız 2. jenerasyon USC no: 9 altın plak; içi I-125 yüksüz, ön ve arka görünümü.



Şekil 13: (A) Uveal melanomlu ilk hastamızın preoperatif fundus fotoğrafı. (B) Aynı hastamızın postoperatif 3. ay fundus fotoğrafı. (C) Aynı hastamızın postoperatif 12. ay fundus fotoğrafı.



Şekil 14: (A) Uveal melanomlu ilk hastamızın preoperatif ultrasonografik tümör yüksekliği. (B) Aynı hastamızın postoperatif 3. ay ultrasonografik tümör yüksekliği. (C) Aynı hastamızın postoperatif 12. ay ultrasonografik tümör yüksekliği.

Anterior tümörler ve görünür anterior marjinleri olan tümörler, göz küresinin transpupiller veya transoküler transillüminasyonu ile lokalize edilebilir. Göz aydınlatıldığında, tümör göz duvarında doku boyasıyla işaretlenebilecek bir transillüminasyon gölgesi oluşturur. Tümör tabanının etrafındaki sklera veya korneada 2-3 mm'lik ek bir serbest sınır da işaretlenir. Pd-103 ve I-125 plaklarıyla karşılaştırıldığında, Ru-106'da daha büyük fiziksel güvenlik marjları kullanılmaktadır.

5 mm'den yüksek uvea melanomlarının transillüminasyonunda tümör ekzantrik gölgeler oluşturarak yanlış tümör taban çapları verebilir. Küçük posterior ve amelanotik tümörlerde de işaretlemek zor olabilir. Oküler melanosis, Ota Nevusu ve hatta doğal pigmentasyon uveyayı koyulaştırabilir ve başarılı intraoperatif tümör transillüminasyonunu engelleyebilir. Burada fiberoptik veya HeNe noktasal ışık kaynakları transillüminasyonu ile kombine indirekt oftalmoskopi ve skleral depresyon hatta intraoperatif ultrasonografi çok yararlıdır. Bunun mümkün olmadığı iris ve iridosilyer melanomlar varlığında yüksek frekanslı ultrason görüntüleme ve doğrudan transkorneal görüş, intraoperatif tümör lokalizasyonu sırasında daha önemli bir rol oynar.¹⁵

Tümörün üzerinde ekstraoküler bir kas (rektus veya oblik) varsa, plakın uygun şekilde konumlandırılması için kas ayrılmalıdır. Radyoaktif plakın yerleştirilmesinden önce konumu doğrulamak için içi boş olan ikinci bir plakın (dummy) halkaları skleraya sütürleri yerleştirmek ve doğru pozisyonundan emin olmak için kullanılır. Plak skleradaki işaretli hedef hacmi kapatacak şekilde sütüre edilir. Radyasyon onkologu, plakın tümöre göre konumunu ve yönünü doğruladıktan sonra nihai doz hesaplamaları için yerleştirme zamanı not edilir. Bazı kurumlar plakın yerini ultrasonografi ile doğrulamaktadır. Pd-103, I-125 ve Ru-106 brakiterapileri ayakta tedavi prosedürleri olarak gerçekleştirilebilir. Hastanın planlanan yerleştirme işleminden 5 ila 7 gün sonra ve plak çıkarma işleminden birkaç saat önce hastaneye geri dönmesi sağlanır. Burada plak lokal veya genel anestezi altında çıkarılır. Ekstraoküler kaslar eski yerlerine sütüre edilip konjonktiva yeniden kapatılır.

Tüm hastalar plak yerleştirilmesi ve çıkarılmasından sonra taburcu edilmeden önce incelenir. Radyoizotopların işlenmesi ve radyoaktif hastaların bakımı ile ilgili prosedürlere uyulmalıdır. Silastik insertteki tohumlar ameliyathanede sayılmalıdır. Tümöre ve kritik sağlıklı dokulara uygulanmış son dozlar hesaplanmalı ve kaydedilmelidir. Plak daha sonra uygun koruma ile radyoaktif kaynak işleme alanına taşınır. Silastik ekler, tohum saçılma olasılığını en aza indirmek için su altında çıkarılabilir. Siyanoakrilat ile yapıştırılan tohumlar plak asetona batırılarak çıkarılır. Her iki durumda da çıkarılan tohumlar orijinal nakliye konteynerine yerleştirilmeden önce sayılır.

5. Brakiterapi Sonrası Takip

Brakiterapi sonrası hastalar lokal kontrol, komplikasyonlar ve sistemik hastalık açısından izlenir. Birçok ABS-OOTF merkezi tedavi edilen gözleri 3 ila 6 ayda bir incelemektedir. Takip için önerilen zaman aralığı, ikincil komplikasyonların olasılığına göre değiştirilebilir. Radyasyon makülopatisi ve radyasyon optik nöropatisi riski yüksek olan posterior yerleşimli melanomlarda aralıklar daha kısadır. Bu komplikasyonlar tipik olarak takibin ilk 3 yılında, çoğu lokal tümör nüksü ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar.³³⁻³⁵ Bu nedenle, lokal tümör nüksü riski daha yüksek olan büyük ve jukstapapiller tümörler daha yakın takip gerektirebilir. Hastalar metastatik hastalık ve ikincil oküler olmayan primer kanserler açısından düzenli aralıklarla incelenmelidir.¹⁵ Periyodik olarak karaciğerin radyografik abdominal görüntülemesi hepatik melanom metastazını saptamak için gereklidir. Ayrıca erken teşhis, sistemik ve klinik tedaviden daha fazla fayda görecektir küçük tümörlere sahip hastaların saptanması için çok önemlidir.

6. Episkleral Plak Tedavisi Sonuçları

1980'lerde kurulan COMS Temmuz 1998'de hasta dahil etmeye kapandı. Veri Güvenliği ve İzleme Komitesi (Data and Safety Monitoring Committee/DSMC) 2001'de görme keskinliği verilerinin raporlanmasına izin verdi.¹³

Belirtilen 3 yıl boyunca ilerleyici görme kaybını gösteren ayrıntılı veriler bildirilmiştir.⁹ Radyasyon dozu dışında prognostik öneme sahip bulunan faktörler tedavi öncesi görme, diyabet, tümörün yüksekliği, şekli ve retina dekolmanıydı. Görme keskinliği yılda ortalama iki sıra oranında azaldı. Hastaların yaklaşık yansında 3 yılda yukarıda belirtilen nedenlerle görme keskinliğinde azalma vardı. Yüksek risk özelliklerine sahip olmayan büyük alt grup (diyabeti olmayan, foveal avasküler bölgeden 2 mm uzakta, 5 mm'den küçük, kubbe şeklindeki tümörleri olan ve retina dekolmanı olmayan) ortalama 5/10 veya daha iyi bir görme keskinliğini 3 yıllık takip döneminde korumuştur. Bu ek risk faktörlerinin bulunmadığı gözlerde 3 yılda 6 veya daha fazla sıra görme keskinliği kaybetme olasılığı %12, 1/10 veya daha kötü keskinliği olasılığı ise %9 olmuştur. Takibinin üçüncü yılında plak tedavisi almış hastaların toplam %6.2'sine enükleasyon yapılmıştır. DSMC 2001 verilerine göre 1072 hasta (%81) 5 yıl ve 416 hasta (%32) 10 yıl mortalite yönünden takip edilmişti.¹⁴ Enükleasyon ve brakiterapi grupları için düzeltilmemiş 5 yıllık sağkalım oranları %81 ve %82 idi (p = 0.48). Histopatolojik olarak doğrulanmış melanom metastazı ile beş yıllık mortalite oranları sırasıyla %11 ve %9 idi. Hayatta kalma eğrileri iki grup arasında hayatta kalma açısından bir fark göstermedi.

COMS çalışmalarında birden fazla merkez aynı radyoizotop kaynağını kullanmış olsa dahi, plak yapısı, dozimetri, dozlar ve doz oranları açısından sıklıkla farklılıklar olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Bu yüzden tedavi sonuçlarını bildirmek özellikle zordur. Ayrıca, AJCC evreleme sistemi kabul edilene kadar, uveal melanomların boyutunu bildirmek için evrensel bir yöntem yoktu. Dahası, takip etme süresi, görme keskinliği, lokal kontrol veya metastazlarla ilgili olarak tek tip bir raporlama yöntemi de mevcut değildi.

2014 ABS raporu I-125 ve Ru-106 radyoizotoplarının en iyi şekilde takip edildiğini göstermektedir ve ortalama olarak veriler 10 yıldan daha eskidir. Merkez başına ortalama 341 hasta ve 4,5 yıl takip süresi bildirilmiş olup, tümör boyutu raporlaması AJCC veya Uluslararası Kansere Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control/UICC) standardizasyonundan yoksundur. Tedavi ile ilgili olarak ortalama ve medyan dozlar sırasıyla 83 ve 80 Gy'dir (aralık, 70-100 Gy). Benzer şekilde, bildirilen ve 5 yıllık yerel kontrol oranları ortalama %89,5'dir (aralık, %69,9-%97,9). Bununla birlikte, göreceli tümör boyutunu ve yerini, takipten çıkmış vakaları karşılaştıran bir meta-analiz yapılmasına izin verecek hiçbir veri yoktur. Medyan metastaz oranları, daha büyük tümörler hakkında yayınlanmış seriler dışında oldukça benzerdir.³⁶

Görme keskinliği sonuçlarını karşılaştırmak zordur ve geniş oranda değişmektedir. Sonuç görme keskinliğine etki eden faktörler arasında daha önceden var olan eksüdatif retina dekolmanı, subfoveal tümör pozisyonu, kritik yapılar radyasyon dozu, katarakt başlangıcı, katarakt ameliyatı, sekonder vitreus hemorajisi, radyasyon makülopatisi, optik nöropati, anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisinin mevcudiyeti ve bunların dışında pek çok başka faktör mevcuttur.

Oftalmik brakiterapi komplikasyonları hem radyasyon hem de hastaya özgü faktörlerle ilişkilidir. Bunlar toplam dozu, doz hızını, doz hacmini, kritik yapılara verilen dozu, tümör boyutunu, yerini ve ışınlamaya karşı biyolojik olarak değişken yanıtları içerir.^{37,38} Radyasyon etkileri genellikle geç ortaya çıkar ve komplikasyonların zamanla arttığı kaydedilmiştir.

Ön segment komplikasyonları arasında kuru göz, iritis, üveitis, sineşi, katarakt, iris neovaskülarizasyonu, sekonder glokom ve katarakt yer alır.^{39,40} Olağandışı komplikasyonlar, kalıcı şaşılık ve skleral incelmeyi içerir. Radyasyona bağlı kataraktlar yaygındır, ancak görme rehabilitasyonu için intraoküler lens implantasyonu ile cerrahi ekstraksiyon rutin olarak yapılmaktadır. ABS-OOTF radyasyona bağlı katarakt ameliyatı ile ilişkili artmış bir risk olmadığını göstermektedir.³⁶ Ancak hemen hemen tüm merkezler brakiterapiden 6 ila 12 ay sonrasına kadar beklemeyi önermektedir. Radyasyona bağlı kuru göz rahatsız edici olup görmeyi azaltıcı etkileri de vardır. Bu yan etki, yüksek Z

değerli tohumlanmış altın plakta oküler adneklere çok az radyasyon iletilmiş olduğundan daha az görülür ve hafif seyredir.

Akut arka segment veya intraoküler radyasyon komplikasyonları, ikincil retina dekolmanı ile vitreus, retinal veya koroidal hemorajiyi içermektedir. Görmeyi sınırlayan en yaygın geç arka segment komplikasyonu radyasyon makülopatisi ve retinopatisidir.²¹ Daha az görülen komplikasyonlar kistoid maküla ödemi, optik nöropati, eksüdatif veya hemorajik retinokoroidopatisidir.

Radyasyon, perisitlerin ve endotel hücrelerinin kaybının neden olduğu ilerleyici bir vaskülopatiyeye neden olur.⁴¹ İlk klinik bulgular kanama, serum ve lipidlerin transüstasyonu sonucu ödem ve yumuşak eksudalarla giden küçük vasküler oklüzyonları içerir. Erken başlayan radyasyon maküla ödemi geri dönüşümlü görme kaybına neden olur. Daha sonra küçük damarların oklüzyonu iskemiye, neovaskülarizasyona, ve geri dönüşümsüz atrofiye neden olur. Bu süreçteki değişiklikler optik disk ve iriste de görülür. Tedavi edilmemiş radyasyon makülopatisi ve optik nöropati zayıf görme keskinliği ile sonuçlanır. Makula ve optik sinir vaskülopatisi, vitreus hemorajisi ayrıca neovasküler glokom ile görme prognozu azalır.¹⁵

İntravitreal anti-VEGF tedavisi radyasyona bağlı neovasküler glokom, radyasyon makülopatisi ve optik nöropatiyi baskılamak için yararlıdır. Anti-VEGF tedavisi transüstasyonu engelleyerek ödem ve neovaskülarizasyonu kontrol altına alır.

Radyasyon retinopatisinin tedavisine yönelik olarak uygulanan posterior tümör demarkasyonu şeklinde lazer fotokoagülasyonu en iyi bir şekilde flöresein anjiyografide görülür ve avaskülarizasyon oluşturur. Sektöriyel pan retinal fotokoagülasyon ile birlikte bu tekniğin radyasyon retinopatisini yavaşlattığı veya önlediği bildirilmiştir.^{42,43} Tedavinin amacı hedefin içindeki ve önündeki iskemik dokunun skar dokusuna dönüştürülmesidir. Teorik olarak, iskemik tümörün ve lazer tedavisi yapılan retina-nın devitalizasyonu intraoküler VEGF üretimini azaltabilir.

7. Tartışma

Deneyimlerimize göre, neredeyse tüm hastalar, fonksiyonel görme keskinliği mümkün olmadığında bile tümörlü gözlerinin yerine kalmasını tercih etmektedir. Metastazlı uvea melanomu için sürekli olarak tedavi sağlayan güncel bir yöntem veya ilaç (kemoterapi veya immünoterapi gibi) yoktur. Bu nedenle, birincil kanserin lokal kontrolü şu anda metastatik ölümü önlemenin en iyi yöntemidir.

En iyi plak tipinin seçimi, EPB ile ilgili risk yönetiminde önemli bir rol oynar.⁴⁴ Birçok radyoizotop kaynağı uveal melanomların tedavisinde kullanılabilir. Her ne kadar Ru-106

ve Sr-90'da tümör yükseklikleri ile ilgili kısıtlamalar varsa da, daha büyük büyük tümörler I-125 veya Pd-103 teknikleri ile tedavi edilebilir. Altın plaklar içindeki Pd-103 ve I-125 tohumları, solid plaklar olan Ru-106 ve Sr-90'a göre daha kolaylıkla optimize edilir. Cerrahi planlama, ölçüm yöntemleri, intraoperatif lokalizasyon, kasın yeniden konumlandırılması ve tüm tümör ile serbest sınırı kapsayacak şekilde dikkatli plak uygulaması tedavi başarısızlığını azaltacaktır.

Ru-106 plak kullanımıyla ilgili risk azaltma yönetim stratejilerinde nispeten daha geniş tümörsüz marjların kullanılması, yüksekliği 5 mm'den küçük tümörlerin seçilmesi ve optik diske yakın, dokunan, çevreleyen veya fovea altındaki melanomlar için kullanılmasından kaçınılması önerilir. Bu şekilde yerel kontrol ve görme korunma oranlarını sağlamak daha mümkündür. Bununla birlikte, beta ışını yayan plak ne kadar genişse, skleral dozun o kadar yüksek olduğu bilinmektedir.

Pd-103 veya I-125 plak tedavisi kullanarak risk azaltmaya yönelik yönetim stratejileri fovea, optik disk, lens ve karşı göz duvarı dozunun ameliyat öncesi karşılaştırmalı dozimetri değerlendirmelerini içerir. Foton enerjileri nedeniyle, tohumlanmış plaklar daha fazla intraoküler penetrasyon sağlar ve böylece daha yüksek tümörlerin lokal kontrolü gerçekleştirilerek görmeyi düşürücü yan etkileri azaltılır.^{33,45,46} Tümör hacminin radyasyon içinde kalmasını sağlayan altın plak değil radyoaktif tohumlar olduğuna dikkat etmek önemlidir. Bu nedenle, altın plak ile tedavi öncesi tohum yerleşim konumlandırılmaları özel olarak ayarlanmalı ve optik sinire yakın, dokunan veya çevreleyen tümörlerin çentikli plak tedavisi ile optimizasyonları sağlanmalıdır.^{15,26}

Her toplumun tıbbi ekonomik sistemine bağlı olarak farklı maliyet sorunları vardır. Brakiterapi yaygın olarak kanser için en uygun radyasyon şekli kabul edilir. EPB kullanımında EBRT yöntemlerine göre, normal oküler yapılar özellikle ön segment ve adneksler daha az radyasyona maruz kalır. Bu nedenle EPB'nde hasta maliyetlerini artıran yan etkiler azaltılabilir. EPB ile karşılaştırıldığında, EBRT tedavileri yüksek başlangıç kurulum maliyetlerine ek olarak büyük, pahalı tesisler ve radyasyon korumalı odalar gerektirir.^{4,15} EPB radyoizotoplarında karşılaştırmalı maliyet hesapları karmaşık olmasına rağmen büyük kurulum maliyetleri yoktur. Yüklü partikül radyasyon tedavisi olan He iyonu ve I-125 EPB'ni karşılaştıran randomize bir çalışmada sağkalım sonuçlarının eşdeğer olduğu gösterilmiştir.⁴⁷ Bu nedenlerle EPB uveal melanomların tedavisinde oldukça pratik bir alternatiftir.

Tüm EBRT tekniklerinde posterior tümörleri tedavi ederken, normal dokularda doza bağlı yan etkiyle sonuçlanabilecek anterior oküler ve adneksiyal bir göze giriş dozu mevcuttur. Bu nedenle, EBRT tedavilerinden sonra daha fazla ön segment komplikasyonları ve sekonder enükleasyonlar ortaya çıkmaktadır.¹⁵ Aksine,

EPB'nde radyasyon kaynağı tümörün altındaki bitişik skleraya yerleştirildiği için, posterior koroidal melanomların tedavisinde radyasyon önce sklera, sonra tümörü geçip daha sonra normal göz dokularından geçmektedir.²² Bu esnada, doz gradyanı ve yan saçılma etkileri nedeniyle alttaki skleraya ve bitişik oküler yapılara nispeten daha fazla radyasyon verilmesine rağmen ön oküler yapılar üzerindeki radyobiyojik etkilerin daha az olduğunu bildirilmektedir.²³

EBRT tekniklerinde göz hareketleri ile tümörün aldığı dozun karmaşık hale geldiği bilinmektedir. Brakiterapi plakları ise tümörün altındaki skleraya suture edildiği için göz hareketleri ile tedavi hedefinin yer değiştirmemesi doz dağılımı için bir avantajdır. Bu nedenle, EBRT tedavilerinde yanlış uygulamalar söz konusu olmaması için göz hareketleri sürekli izlenmeli ve gerektiğinde hastaya referans hedefe odaklanması hatırlatılmalıdır. Ayrıca tümörsüz güvenlik marjları arttırılırsa, ön segment veya arkadaki normal dokular daha fazla gereksiz doz alacaktır. EBRT teknikleri brakiterapi için uygun olmadığı düşünülen tümörlerde enükleasyona bir alternatif olabilir. Bunlar optik diske temas eden veya onu çevreleyen tümörleri, çok büyük tümörleri ve I-125 veya Pd-103 plaklarının bulunmadığı durumları içerir.

Ru-106 aplikatörleri nispeten ucuzdur, çünkü daha uzun yarı ömürleri (372 gün) boyunca çok sayıda geçici implant için yeniden kullanılabilirler. Ancak, yüksek ve geniş tümörler için kullanılamazlar. Bu yetersizlik, gerektiğinde tümör apeksine adjuvan lazer eklenmesi ile giderilebilir. Adjuvan tedavi stratejileri ve tekrarlanan plak uygulamaları, yüksek oranda lokal tedavi başarısızlığı ile sonuçlanarak metastatik hastalık olasılığını artırmıştır. Bazı merkezler bu tür tümörler için birincil enükleasyonu kullanır.

Pd-103 ve I-125 plakları daha pahalıdır çünkü radyoaktif tohumların satın alınması, plaklara yerleştirilmesi ve medikal fizikçi tarafından reçete edilen doza göre hesaplanması gerekir. I-125 ve Pd-103 tohumları, sırasıyla 59.4 ve 17 günlük yarı ömre sahiptirler. Yeniden kullanılmaları kolay değildir ve artık tohum kuvvetinin yeniden değerlendirilmesini gerektirir. Bununla birlikte, tohumlanmış plakların daha çeşitli şekillerde imal edilebiliyor olması, daha büyük tümörleri tedavi edebilmesi, normal dokuları radyasyona maruz kalmaktan korumak için tohumların ekzantrik olarak yüklenebilmesi, hedef bölgeyi şekillendirebilmesi ve daha geniş bir plak boyut (10-24 mm) seçimine uygun olması avantajlarıdır. Çoğu merkez her hasta için bir seri tohum ısmarlasa da, yüksek hacimli merkezler altın plaklar içinde düşük enerjili tohumları tekrar kullanarak hasta başına maliyetleri azaltmıştır. Ayrıca ayaktan cerrahi olarak Ru-106, I-125 ve Pd-103 episkleral plakları kullanıldığında yatarak tedavi maliyetleri azaltılmıştır. Pd-103'ün çok kısa yarı ömrü olmasından dolayı ülkemize ithalatı ile ilgili sorunlar bulunmaktadır.

Erken müdahale ve periyodik intravitreal anti-VEGF tedavisi ile hastaların %80'inden fazlasında tedavi öncesi görme keskinliklerinin 2 sıra içinde kalması sağlanmaktadır. Anti-VEGF tedavisinin plak yerleştirme anında başlayan ilerleyici radyasyon kaynaklı vaskülopatiyi baskıladığı bulunmuştur. Bununla birlikte, iyi görme keskinliği sonuçları kritik normal yapılarla dozun en aza indirilmesi, daha uzun etkili anti-VEGF ilaçlarının ve hedeflenen primer immünoterapi ilaçlarının ortaya çıkması ile ilişkili olacaktır.

Uveal melanom için EPB ile EBRT tekniklerini karşılaştıran prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bu çalışmaların maliyetleri oldukça yüksek olduğu için, alternatif olarak, yukarıda belirtilen kaynakları kullanarak SORTT (The Study of Ophthalmic Radiation Therapy Toxicity) olarak adlandırılan uluslararası, çok merkezli radyasyon sonuçlarını toplamak ve karşılaştırmak için büyük bir veri kaydı oluşturulmuştur.⁴

8. Sonuç

Uveal melanomlarda episkleral plak brakiterapisi dünya çapında binlerce hasta için her yıl enükleasyona alternatif göz ve görmeyi koruyucu pratik bir tedavi yöntemi olmuştur. Radyasyon onkologu, oftalmik onkolog ve medikal fizikçi arasındaki yüksek iletişim başarılı bir brakiterapi programı için çok önemlidir. Her merkez episkleral plak brakiterapisinde plak kaynağı seçimi, spesifik partikül enerjisi, dozimetri, plak yapımı, plak cerrahisi ve radyobiyojoloji ile ilişkili riskler ve avantajları değerlendirmelidir. Her bir parametrenin görme düzeyindeki korunmaya, yan etkilere, oküler sağlığa, lokal kontrolün başarısızlığına ve dolayısıyla metastatik hastalık oranlarına etkilerinin bulunduğu akıldaki tutulmalıdır. Tüm merkezlere hasta seçimi, tedavi yöntemleri ve raporlama işlemleri için en son ABS kılavuzlarından yararlanılmasını önermekteyiz. Bununla birlikte, bu tür kılavuzların dinamik olduğunu ve sürekli gelişen klinik uygulama kanıtlarına uyacak şekilde değiştirilmesi gerektiğini belirtmek isteriz.

Teşekkür

Türkiye'de 1993 yılında ilk kez uveal melanomlarda radyoaktif I-125 episkleral plak brakiterapisini gerçekleştirme, beni 2 yıl eğiterek ve kendi yarattıkları üç boyutlu plak simülatörünü kullanmamı sağlayarak katkıda bulunan ve bu makaleyi yazmamda yıllar sonra bile yardımlarını esirgemenen çok değerli hocalarım Medikal Fizikçi Prof. Dr. Melvin Astrahan ile Oküler Onkolog ve Vitreoretinal Cerrah Prof. Dr. Peter E. Liggett'e minnettarım. Özellikle palladyum uygulamaları konusunda çok tecrübeli bir bilim adamı olan Prof. Dr.

Paul Finger'a ve meslektaşım Prof. Dr. Puneet Jain'e fikirlerini hızlı bir şekilde paylaşımlarından ötürü teşekkürlerimi sunmak isterim. Çok zor özel hastane koşullarında, bu tedavinin gerçekleştirilmesinde bana özveriyle yardım eden, bu konuya gönüllerini veren, değerli arkadaşlarım Op. Dr. Alp Alaluf ve Op. Dr. Ahmet Eryıldırım olmasaydı bu tedaviler gerçekleştirilemezdi. Kendilerine müteşekkirim.

Acknowledgments

I am indebted to my esteemed mentors, Medical Physicist Prof. Dr. Melvin Astrahan and Ocular Oncologist and Vitreoretinal Surgeon Prof. Dr. Peter E. Liggett, who have years ago educated me for two years and have kindly let me use the three dimensional plaque simulator that they have developed. Thus they have contributed immensely for me to be able to achieve the radioactive I-125 brachytherapy of uveal melanoma for the first time in Türkiye in the year 1993. Even after so many years they have helped me to write this article for which I am grateful. I wish to extend my appreciation to Prof. Dr. Paul Finger who is a very experienced expert in ophthalmic radiation therapy and to my colleague Prof. Dr. Puneet Jain who have shared their views in short notice. I am also indebted to ophthalmic surgeons Dr. Alp Alaluf and Dr. Ahmet Eryıldırım who have helped me unselfishly and with devotion in achieving this therapy under the demanding conditions of a private hospital.

Açıklama

Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

Kaynaklar

1. Finger PT. Radiation therapy for orbital tumors: concepts, current use, and ophthalmic radiation side effects. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(5):545-568.
2. Jain P, Finger PT. Newer technologies in ocular oncology. In: Ichhpujani P, ed. Current advances in ophthalmic technology. Singapore (Singapore): Springer; 2019:101-112.
3. Mehat MS, Jackson TL, Sagoo MS. Brachytherapy for benign fundus lesions. *Expert Rev Ophthalmol.* 2014;9(4):275-284.
4. Finger PT. Plaque brachytherapy for choroidal melanoma: Strategies and techniques to reduce risk and maximize outcomes. *Expert Review of Ophthalmology.* 2020;15(4):201-210.
5. Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol.* 1966;50(3):147-155.
6. Lommatzsch PK. Results after Beta-irradiation 106Ru/106Rh of choroidal melanomas: 20 years' experience. *Br J Ophthalmol.* 1986;70(11):844-851.

7. Packer S, Stoller S, Lessor ML, Mandel FS, Finger PT. Long-term results of 125I irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1992;99(5):767-774.
8. Finger PT, Chin KJ, Duvall G. Palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma: 400 treated patients. *Ophthalmology* 2009;116(4):790-796.
9. Nag S, Quivey JM, Earle JD, Followill D, Fontanesi J, Fingert PT. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;56(2):544-555.
10. Günalp İ. Göz için tümörlerinden retinoblastom ve koroidea malign melanomunda tedavi. XI. Ulusal Türk Oftal. Kong. Bül., İzmir, Karınca Matbaası, 1978:285-294.
11. Özler SA, Eryıldırım A, Alaluf A, Astrahan MA, Liggett PE, Özkök S. Koroid malign melanomunun tedavisinde episkleral radyoaktif iyod-125 brakiterapisi. XXVIII. Ulusal Türk Oftal. Kong. Bül., Antalya, Selçuk Üniversitesi Basımevi, 1994:545-547.
12. Gündüz K, Kurt RA, Akmeşe HE, Köse K, Gündüz Ö. Ruthenium-106 Plaque Radiotherapy Alone or in Combination with Transpupillary Thermotherapy in the Management of Choroidal Melanoma *Jpn J Ophthalmol*. 2010;54(4):338-343.
13. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, et al. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) Randomized Trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. I. Visual acuity after 3 years. COMS Report No.16. *Ophthalmology*. 2001;108(2):348-366.
14. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of Iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: Initial mortality findings. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):969-982.
15. Simpson ER, Gallie B, Laperriere N, et al. The American Brachytherapy Society - Ophthalmic Oncology Task Force. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma. *Brachytherapy* 2014;13(1):1-14.
16. Albert DM, Diener-West M, Robinson NL, AB, Grossniklaus HE, MD, Green WR. 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(6):745-766.
17. Melia BM, Diener-West M, Bennett SR, et al. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma. COMS Report No. 5. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(12):1537-1544.
18. Finger PT, Chin KJ, Tena LB. A five-year study of slotted plaque radiation therapy for choroidal melanoma: Near, touching or surrounding the optic nerve. *Ophthalmology*. 2012;119(2):415-422.
19. Finger PT. Finger's "slotted" eye plaque for radiation therapy: Treatment of juxtapapillary and circumpapillary intraocular tumours. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(7):891-894.
20. Astrahan MA, Luxton G, Jozsef G, Liggett PE, Petrovich Z. Optimization of 125I ophthalmic plaque brachytherapy. *Med Phys*. 1990;17(6):1053-1057.
21. Astrahan MA, Luxton G, Pu Q, Petrovich Z. Conformal episcleral plaque therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(2):505-519.
22. Rivard MJ, Chiu-Tsao S-T, Finger PT, et al. Comparison of dose calculation methods for brachytherapy of intraocular tumors. *Med Phys*. 2011;38(1):306-316.
23. Chiu-Tsao ST, Astrahan MA, Finger PT, et al. Dosimetry of 125I and 103Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: Report of Task Group 129 by the AAPM and ABS. *Med Phys*. 2012;39(10):6161-6184.
24. Astrahan MA. A patch source model for treatment planning of ruthenium ophthalmic applicators. *Med Phys*. 2003;30(6):1219-1228.
25. 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(3):679-687.
26. Maheshwari A, Finger PT. A 12-year study of slotted palladium-103 plaque radiation therapy for choroidal melanoma: Near, touching or surrounding the optic nerve. *Am J Ophthalmol*. 2018;188(4):60-69.
27. Earle JD, Kline RW, Robertson DM. Selection of iodine 125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(6):763-764.
28. Chiu-Tsao ST. 125I episcleral eye plaques for treatment of intra-ocular malignancies. In: Williamson JF, Thomadsen BR, Nath R, editors. Brachytherapy physics. Madison, WI: Medical Physics Publishing Corp; 1995:451-483.
29. Wisely CE, Hadziahmetovic M, Reem RE, et al. Long-term visual acuity outcomes in patients with uveal melanoma treated with 125I episcleral OSU-Nag plaque brachytherapy. *Brachytherapy* 2016;15(1):12-22.
30. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, Brady LW. 125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer*. 1996;77(11):2356-2362.
31. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: Recommendations of the AAPM Radiation Committee Task Group No 43. *Med Phys*. 1995;22(2):209-234.
32. Ray SK, Bhatnagar R, Hartsell WF, Desai GR. Review of eye plaque dosimetry based on AAPM task group 43 recommendations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41(3):701-706.
33. Finger PT, Chin KJ, Yu GP. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(4):608-615.
34. Finger PT, Chin KJ, Yu GP, Patel N. Risk factors for cataract after palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;80(3):800-806.
35. Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1997;42(3):215-232.
36. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 -mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002;109(10):1838-1849.
37. Robertson DM, Earle J, Anderson JA. Preliminary observations regarding the use of iodine-125 in the management of choroidal melanoma. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1983;103(2):155-160.
38. Finger PT. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(9):1068-1070.

39. Radin PP, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Sastre X, Desjardins L. Scleral necrosis after radiation therapy for uveal melanomas: Report of 23 cases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1731-1736.
40. Barman M, Finger PT, Milman T. Scleral patch grafts in the management of uveal and ocular surface tumors. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2631-2636.
41. Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy-clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye*. 1991;5(2):239-251.
42. Finger PT, Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(6):730-738.
43. Materin MA, Bianciotto CG, Wu C, Shields CL. Sector laser photocoagulation for the prevention of macular edema after plaque radiotherapy for uveal melanoma: A pilot study. *Retina*. 2012;32(8):1601-1607.
44. Finger PT, Rivard MJ, Chaugule SS, et al. Ophthalmic Radiotherapy: Plaques and Implants. In: Chaugule SS, Honavar S, Finger PT eds. *Surgical Ophthalmic Oncology: A Collaborative Open Access Reference*. Switzerland, Springer Nature Switzerland AG. 2019:147-160.
45. Finger PT, Zhou D, Kalach N, Semenova E, Choi W. 103Pd versus 125I ophthalmic plaque brachytherapy: Preoperative comparative dosimetry in 319 uveal melanomas. *J Radiat Oncol*. 2014;3(4):409-416.
46. Powell BE, Finger PT. Immediate post-plaque anti-VEGF therapy prevents or delays radiation maculopathy. *Ophthalmology Retina*. 2020;4(5):547-550.
47. Char DH, Quivey JM, Castro JR, Kroll S, Phillips T. Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomized, dynamically balanced trial. *Ophthalmology*. 1993;100(10):1547-1554.



Doç. Dr. Serdar ÖZLER

1976'da İzmir Bornova Anadolu Lisesi Ortaokulu'ndan, 1979'da Ankara Fen Lisesi'nden mezun olmuştur. 1985'te Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp doktoru olup yine aynı üniversitede Göz Hastalıkları uzmanlığını almıştır. 1989 ile 1990 yılları arasında University of California Irvine, Beckman Laser Institute'da Prof. Dr Michael W. Berns ile göz hastalıklarında çeşitli dalga boylarında lazerler kullanarak kornea refraktif cerrahisi, glokom ve oküler onkoloji konularında araştırmalar yapmıştır. 1990 ile 1991 yılları arasında University of Southern California, Los Angeles, Doheny Eye Institute ve Kenneth-Norris Jr. Cancer Institute'larda vitreoretinal cerrah ve oküler onkolog Prof. Dr. Peter E. Liggett ve üç boyutlu episkleral plak simülörünü geliştiren medikal fizikçi Prof. Dr. Melvin Astrahan ile araştırmalar yapmıştır. 1992'de Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde uzman olarak çalışmaya başlamış daha sonra çalıştığı üniversitede uveal melanomlarda I-125 episkleral plak brakiterapisi uygulamasına izin verilmemesi üzerine ülkemize bu tedavi yöntemini kazandırabilmek için 1993'te üniversiteden ayrılmıştır. 1993'te uveal melanom tedavisini Türkiye'de ilk kez üç boyutlu episkleral plak simülörünü ve I-125 radyoizotopunu kullanarak özel hastane koşullarında gerçekleştirmiştir. Türk Oftalmoloji Derneği'nin Oküler Onkoloji birimi aktif üyesidir. 1991'den beri American Academy of Ophthalmology dergisinin bilimsel makale hakemliği yapmaktadır. 2018'de Doçent olan Dr. Özler halen kendi muayenehanesinde çalışmalarını sürdürmektedir.