

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KOROİDAL VE / VEYA SİLİYOKOROİDAL MALİGN MELANOMLARDA
BRAKİTERAPİ TEDAVİSİ UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARIMIZ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Oğuz Bayraktar

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Samuray Tuncer

İSTANBUL 2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Samuray TUNCER başta olmak olmak üzere, eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Belgin İZGİ'ye, Prof. Dr. Nur KIR'a, Prof. Dr. İlknur TUĞAL TUTKUN'a, Prof. Dr. Nilüfer GÖZÜM'e, Doç. Dr. Merih ORAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Can ÖZTÜRKER'e, uzmanlarımız Uzm. Dr. Zafer CEBECİ'ye, Uzm. Dr. Şerife BAYRAKTAR'a, Uzm. Dr. Emre ALTINKURT'a, Uzm. Dr. Nihan AKSU'ya, Uzm. Dr. Kemal Turgay ÖZBİLEN'e

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Tüm klinik hemşire ve personeline,

Desteklerini esirgemeyen sevgili annem, babam ve abime,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Oğuz BAYRAKTAR

İstanbul - 2019

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET.....	VII
SUMMARY	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE.....	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2.3 GENETİK.....	4
2.3.1 GNAQ ve GNA11 Mutasyonları.....	4
2.3.2 Kromozomal Anomaliler.....	5
2.3.4 Gen Ekspresyon Profili.....	5
2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER.....	6
2.4.1 Predispozan Faktörler.....	7
2.4.1.1 Kişiye Ait Faktörler.....	7
2.4.2 Histopatoloji	8
2.4.3 Göz Dışı Yayılım ve Metastaz	9
2.5 TANISAL DEĞERLENDİRME.....	10
2.6 YARDIMCI TESTLER.....	11
2.6.1 Ultrasonografi ve Ultrason Biyomikroskopisi.....	11
2.6.2 Fundus Fluorescein Anjiyografi (FFA)	11
2.6.3 İndosiyanın Yeşili Anjiyografi (İSYA)	11
2.6.4 Optik Koherens Tomografi (OKT).....	12
2.6.5 Otofloresans.....	12
2.6.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi.....	12
2.6.7 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi.....	12
2.7 AYIRICI TANI	13
2.8 EVRELEME.....	13
2.9 PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	13
2.10 TEDAVİ.....	15
2.10.1 Periyodik Gözlem.....	16
2.10.2 Enükleasyon	17
2.10.3 Radyoterapi	18
2.10.3.1 Plak Brakiterapi.....	18

2.10.3.2	Yüklü Parçacık Radyoterapisi	21
2.10.3.3	Stereotaktik radyoterapi.....	21
2.10.4	Transpupiller Termoterapi ve Fotodinamik Terapi	21
2.10.5	Lokal Tümör Rezeksiyonu	22
2.10.6	Orbital Egzanterasyon	22
2.10.7	Adjuvan Tedaviler	23
3.	GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
4.	BULGULAR.....	27
5.	TARTIŞMA	38
6.	REFERANSLAR	43



TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Koroid Nevüsünden Melanoma dönüşüm Risk Faktörleri

Tablo 2.2 AJCC Posterior Uvea Melanomu T Sınıflaması

Tablo 2.3 AJCC Posterior Uvea Melanomu Evrelemesi

Tablo 2.4 AJCC Posterior Uvea Melanomu T Alt Grup Sınıflaması

Tablo 2.5 Posterior Uvea Melanomunda Kötü Prognoz Göstergeleri

Tablo 2.6 Posterior Uvea Melanomunda Tedavi Metodları

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve İlk Muayene Bulguları

Tablo 4.2. Tanı Anında Tümörlere Ait Özellikler

Tablo 4.3. Tümörlerin AJCC ve COMS Sınıflamalarına Göre Dağılımı

Tablo 4.4. Radyoaktif Plak Tedavisi ile İlgili Bilgiler

Tablo 4.5. Uzun Dönem Komplikasyonlar ile İlgili Bilgiler

Tablo 4.6. Komplikasyonların Yıllara Göre Gelişim Yüzdeleri ve Sayıları

Tablo 4.7. Hastaların Tedavi Sonrası Durumlarına İlişkin Bilgiler

Tablo 4.8. Koroid ve Siliyokoroid Melanomları Arası Boyut Kıyaslaması

Tablo 4.9. Melanoma Bağlı Ölümler açısından Sağkalım Analizi Sonuçları

Tablo 5.1. Farklı Çalışmalarda Brakiterapi Dozları

Tablo 5.2 Farklı Çalışmalardaki Başlangıç ve Son Görme Düzeylerinin Karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1 Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Tümör Kalınlıkları

Şekil 4.2 Tüm Nedenlere Bağlı Ölümler İçin Bakılan Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği

Şekil 4.3 Koroid ve Siliyokoroid Melanomlarının Sağkalım Grafiği



KISALTMALAR

COMS: Collaborative Uveal Melanoma Study

USG: Ultrasonografi

FFA: Fundus Fluorescein anjiyografi

TTT: Transpupiller termoterapi

PLSU: Parsiyel lameller sklero-uveektomi

MAPK: Mitogen activated protein kinase

GDP: Guanozin difosfat

GTP: Guanozin trifosfat

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

EDI-OCT: Enhanced depth imaging optical coherence tomography

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

BT: Bilgisayarlı tomografi

İSYA: İndosiyanin yeşili anjiyografi

OKT: Optik koherens tomografi

RPE: Retina pigment epiteli

AJCC: American Joint Committee on Cancer

DNA: Deoksiribo Nükleik asit

Gy: Gray

CGy: Santigray

VEGF: Vascular endothelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)

FDT: Fotodinamik tedavi

ALT: Alanin transaminaz

AST: Aspartat transaminaz

KOROİDAL VE / VEYA SİLİYOKOROİDAL MALİGN MELANOMLARDA BRAKİTERAPİ TEDAVİSİ UZUN DÖNEM TAKİP SONUÇLARIMIZ

ÖZET

Amaç: İyod-125 brakiterapi ile tedavi ettiğimiz koroid ve / veya siliyokoroid melanomlu hastaların demografik, klinik ve tümör özelliklerini ortaya koymak, tedavi komplikasyonlarını değerlendirmek, tedavi başarısı ölçütleri olan hasta ve göz sağkalım oranlarını tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Onkoloji Departmanı'nda 2003 – 2018 yılları arasında koroid ve / veya siliyokoroid melanomu tanısı ile İyod-125 brakiterapi uygulanmış 165 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hasta dosyaları, demografik özellikler, mevcut göz bulguları, uygulanan radyasyon dozları, tedavi sonrası takiplerde gelişen komplikasyonlar ve tedavi sonuçları açısından incelendi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 21.0 sürümü kullanıldı. Sağkalım analizi ve komplikasyonların gelişim zamanlaması analizi için Kaplan – Meier testinden faydalanıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama tanı yaşı 52,9 (aralık, 11-83) idi. Toplam 165 hastanın 87'si erkek (%52,7), 78'i kadındı (%47,3). Tümörler, 133 gözde (%80,6) koroidal, 32'sinde (%19,4) siliyokoroidal yerleşimliydi. Tümörlerin ortalama taban çapı 11,6 (aralık, 4 – 18) mm, ortalama kalınlığı 6,2 (aralık, 2 – 13) mm idi. AJCC sınıflamasına göre tümörlerin %21,2'si T1, %40,6'sı T2, %36,4'ü T3, %1,8'i T4 boyutundaydı. Tümör apeksine ortalama 84,11 Gy radyasyon dozu uygulandı. Ortalama 50,2 (aralık, 6-163) aylık takip sonunda, başlangıç tümör kalınlığı 6,19 (standard sapma, $\pm$ 2,37) mm, tedavi sonrası son vizitte 3,47 (standard sapma, $\pm$ 1,77) mm'ye azaldığı görüldü. Hastaların 64'ünde (%38,8) radyasyona bağlı katarakt, 17'sinde (%10,3) neovasküler glokom, 98'inde (%59,3) non-proliferatif radyasyon retinopati, 7'sinde (%4,2) proliferatif radyasyon retinopati, 91'inde (%55,2) radyasyon makülopatisi ve 44'ünde (%26,7) radyasyon papillopatisi gelişti. Tedavi sonrası hastaların 74'ünde (%44,8) görme düzeyi fonksiyonel seviye olan 0,1 ve üzerindeydi. Hastaların 157'sinde (%95,2) glob korunabildi. Geriye kalan 8 hastaya (%4,8) sonradan sekonder enükleasyon uygulandı. Toplamda 25 hastada (%15,2) metastatik hastalık gelişti. Son takip muayenesinde, 20 hastanın (%12,1) metastatik hastalık nedeniyle hayatını kaybettiği görüldü. Sadece metastatik hastalığa bağlı nedenlere göre sağkalım ihtimali 3. yıl için %94,5, 5. yıl için %86,9 oranında bulundu. Kaplan-Meier analizine göre, 5. yıl hayatta kalma oranı, koroid melanomlarında (%91) siliyokoroid yerleşimlere melanomlara (%63) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0,08$).

Sonuç: Kliniğimizde, son 15 yıl boyunca, koroid ve siliyokoroid melanomu nedeniyle iyod-125 plak radyoterapisi uyguladığımız olgularının yaklaşık olarak yarısında 0.1 ve üzerinde fonksiyonel görme, %95,2'inde göz korunması ve 5. yılda %86,9 oranında hayat korunması sağlanmıştır.

LONG-TERM FOLLOW-UP RESULTS FOR CHOROIDAL AND CILIOCHOROIDAL MELANOMAS TREATED WITH BRACHYTHERAPY

SUMMARY

Purpose: To determine the demographic features, clinical / tumoral characteristics, and complication and survival rates of patients with choroidal or ciliochoroidal melanoma who had undergone I-125 brachytherapy.

Materials and Methods: Medical charts of 165 patients treated with Iodine-125 plaque radiotherapy for choroidal or ciliochoroidal melanoma, between 2003 – 2018 in Ocular Department of Istanbul University Faculty of Medicine, were reviewed retrospectively. All demographic data, initial ocular findings, applied radiation doses, post-treatment complications were collected. Statistical analyses were performed using SPSS, version 21, and the level of significance was set at $p < 0,05$. Kaplan - Meier test was used to estimate survival time and development of complications.

Results: The mean age of the patients was 52,9 (range, 11-83). Out of 165 patients, 87 were male (52,7%), 78 were female (47,3%). Tumors were choroidal in 133 eyes (80,6%) and ciliochoroidal in 32 (19,4%). The mean basal diameter was 11,6 (range, 4 - 18) mm, and the mean thickness was 6,2 (range, 2 - 13) mm. According to the AJCC classification, 21,2% of the tumors were T1, 40,6% T2, 36,4% T3, and 1,8% T4 size. A mean dose of 84,11 Gy radiation was applied to the tumor apex. After a mean period of 50,2 (range, 6-163) months of follow-up, the mean initial tumor thickness of 6,19 (standard deviation, $\pm 2,37$) mm was decreased to 3,47 (standard deviation, $\pm 1,77$) mm. Radiation-induced cataract developed in 64 (38,8%) patients, neovascular glaucoma in 17 (10,3%), non-proliferative radiation retinopathy in 98 (59,3%), proliferative radiation retinopathy in 7 (4,2%), radiation maculopathy in 91(55.2%), and radiation papillopathy in 44 (26,7%). After treatment, 74 (44.8%) of the patients had visual acuity of 0.1 or above. The globe was preserved in 157 (95.2%) patients. The remaining 8 patients (4.8%) were treated with secondary enucleation. Metastatic disease occurred in 25 patients (15.2%). At the last follow-up visit, 20 patients (12.1%) had died due to metastatic disease. The probability of survival was 94.5% for the 3rd year and 86.9% for the 5th year. According to Kaplan-Meier analysis, the 5-year survival rate was significantly higher in choroidal melanomas (91%) compared to ciliochoroidal melanomas (63%) ($p = 0.08$).

Conclusion: Over a 15-year follow-up of patients managed with Iodine-125 plaque radiotherapy for choroidal and ciliochoroidal melanomas resulted in a final visual acuity of $\geq 0,1$ in almost half of the cases. Ocular salvage and 5-year survival rates were 95.2% and 86.9%, respectively.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uvea melanomu göz içinin en sık görülen primer habis tümörüdür. İnsidansı milyonda yaklaşık 5,2'dir.¹ Hastalık yüksek oranda metastaz yapma potansiyeli taşır ve metastatik hastalarda prognoz oldukça kötüdür. 10 yıllık takipte %50 hastada metastaz gelişmektedir.² Metastatik hastalıkta 1. yıl sonunda sağkalım oranı yaklaşık %10-20'dir.^{3,4} Uvea melanomu göz içi ve ölümcül bir hastalık olması nedeni ile tanısı, tedavisi, takibi açısından özellikli bir hastalıktır.

1970'lere dek uvea melanomunda uygulanmakta olan tek etkin tedavi metodu enükleasyon olarak kabul ediliyordu. 1970'li yıllardan itibaren giderek artan bir şekilde primer tedavi yöntemi olarak radyoterapi ön plana çıkmaya başlamıştır. Bu sayede hastalarda gözün korunması ve görmenin korunması mümkün hale gelebilmiştir. En sık kullanılan radyoterapi metodları brakiterapi ve yüklü parçacık radyoterapisidir. Brakiterapinin uvea melanomu tedavisinde yaygın olarak kullanılmasında 2001 yılında ilk sonuçları yayımlanan orta boyutlu uvea melanomlarında I¹²⁵ brakiterapisi Collaborative Uveal Melanoma Study (COMS) çalışması oldukça önemlidir.⁵ Çok merkezli bir kohort çalışması olan bu çalışmanın 5, 10 ve 12 yıllık sonuçlarına göre enükleasyon ile I¹²⁵ brakiterapisi arasında sağkalım ve metastaz oranları açısından farklılık olmadığı ortaya konmuştur.⁶

Radyoaktif plak brakiterapi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Departmanı'nda 2003 yılından bu yana bizim de mümkün olan hastalarda ilk seçenek olarak tercih ettiğimiz tedavi metodu haline gelmiştir. Bu çalışmada kliniğimizde 2003-2018 yılları arasında, İyod-125 brakiterapi ile tedavi ettiğimiz koroidal ve/veya siliyokoroidal uvea melanomu hastalarının tedavi sonuçlarını (göz kurtulma, metastaz oranı, sağkalım) ortaya koymayı ve bunu literatür ile karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Melanom terimi etimolojik olarak Yunanca'dan köken alır. Yunanca'da *melas* "karanlık", *oma* "tümör" anlamına gelmektedir. Melanom kelimesi ilk olarak milattan önce 5. yüzyılda Hipokrat'ın yazılarında geçer. Oküler melanom ile ilgili ilk yayınlar 19 yy. sonlarında görülmektedir. 1882'de Fushs E. "Das Sarcom des Uveal Tractus" adlı kitabında ve Parson JH. 1904'deki "The Pathology of the Eye" kitabında uvea melanomunu gözün ölümcül tümörü olarak tariflemişlerdir.⁷

1960'lardan öncesinde uvea melanomlarında tek tanı aracı direkt oftalmoskopi ve tek tedavi metodu da enükleasyon idi. Hastalar genellikle büyük, semptomatik melanomlar ile başvurmaktaydılar. 1964 yılında Ferry tarafından yayınlanan makalede melanom olduğu düşünülerek enükle edilen 529 gözde yanlış tanı oranı %19 idi.⁸ Bu dönemden sonra oftalmolojide branşlaşmanın artması, binoküler indirekt oftalmoskopi kullanımının yaygınlaşması ve USG (ultrasonografi), FFA(fundus fluorescein anjiyografi) gibi modern tanısal araçların kullanıma girmesi ile birlikte tanıda hata oranı %1'e kadar düşmüştür.⁹

1970'lerden itibaren göz koruyucu tedaviler gündeme gelmiştir. Küçük-orta büyüklükteki tümörler için primer tedavi olarak fotokoagülasyon uygulanmıştır. Tarihsel olarak Xenon ark fotokoagülasyon, Argon lazer fotokoagülasyon ve en son halen kullanımda olan trans pupiller termoterapi (TTT) tedavileri uygulanmıştır.¹⁰⁻¹² Teknoloji ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ile birlikte gözü koruyucu cerrahi yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar günümüzde pek uygulanmayan tam kat tümör rezeksiyonu (sklera, koroidal tümör ve retina) ile birlikte skleral yama uygulaması ve halen bazı merkezlerde uygulanan parsiyel lameller sklero-uveektomi (PLSU) teknikleridir.^{13,14}

Günümüzde uvea melanomlarında en sık kullanılan primer tedavi yöntemi radyoterapidir. Radyoterapi teknikleri içerisinde plak brakiterapi ve yüklü parçacık radyoterapisi en sık uygulanan yöntemlerdir. Brakiterapi 1930'lardan beri göz içi tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.¹⁵ Brakiterapinin uvea melanomlarında kullanılmaya başlanması 1940'larda İngiltere'de Stallard tarafından olmuştur.¹⁶ İlk radyoaktif izotop olarak Kobalt 60 kullanılırken, zaman içinde İridium 192, Rutenyum 106, İyodin 125 ve Palladyum 103 izotopları kullanıma girmiştir.^{17,18} Amerika Ulusal Göz Enstitüsü tarafından 1986'da başlatılan "Collaborative Ocular Melanoma Study" çalışmasının orta büyüklükteki uvea melanomlarında (kalınlık 3-10mm, taban çapı 5-16mm) I-125 radyoaktif plak tedavisinin enükleasyon ile eşdeğer oranda başarılı olduğunu göstermesi, brakiterapinin dünyada yaygın

olarak kullanılmasını sağlamıştır.⁹ Lommatzsch ve arkadaşlarının 2000 yılında 1964 – 1976 yılları arası Rutenyum-106 brakiterapisi uyguladıkları 140 hastanın uzun dönem tedavi sonuçlarını bildirmeleri sonrası Avrupa Kıtası'nda ise Rutenyum brakiterapisi yaygınlaşmıştır.¹⁹ Brakiterapi yaklaşık %95 oranında primer tümör kontrolünde başarı ve görmenin korunmasına imkan vermesi ile günümüzde birçok merkezde uvea melanomlarında en sık uygulanan tedavi metodu haline gelmiştir.

Gelişen ve değişen tedavi seçenekleri ile göz kurtarma ve görmeyi koruma imkanı doğmasına karşın, uvea melanomu hastaları için ne yazık ki son 40 yılda sağkalım sürelerini uzatmada pek bir değişiklik sağlanamamıştır.¹ 1990'lardan itibaren hastalığın genetik temellerinin araştırılması ve buna yönelik tedaviler giderek önem kazanmaya başlamıştır. Uvea melanomu hastalarında monozomi 3, 6p kazancı, 8p kaybı gibi bazı kromozomal anomalilerin daha sık görüldüğü saptanmış ve bunların metastaz riski ile prognoz açısından önemli olduğu ortaya konmuştur. Günümüzde artık hastalara tedavi öncesi veya tedavi uygulanması esnasında tümörün genetik analizi amacı ile, ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanmasının (İİAB) önerilmesi gündeme gelmiştir. Böylece metastaz açısından yüksek risk taşıyan hastaların tespiti sağlanabilecektir. Halen araştırılan hedefe yönelik moleküler tedaviler ile tümörün melanoma dönüşümünü engellemek ve metastaz potansiyelini ortadan kaldırmak hedeflenmektedir.

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Uvea melanomu gözün en sık görülen primer habis tümörüdür. Amerika Birleşik Devletleri kanser kayıtlarının tutulduğu Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) programından elde edilen 1973-2013 arası verilerine göre uvea melanomunun yıllık insidansı milyonda 5,2 kişidir.¹ Oküler melanomların % 83'ü uveal, %5'i konjonktival, %10'u diğer göz çevresi dokularından gelişir.²⁰ Uvea melanomlarının da %90'ı koroid, %6'sı siliyer cisim, %4'ü iris kaynaklıdır.²¹

1983-1994 yılları arası Avrupa kanser kayıtları üzerinden yapılan EUROCARE çalışmasına göre, uvea melanomu insidansı Avrupa ülkelerinde kuzey enlemlerde güney enlemlere göre daha yüksek olacak şekilde 1,3-8,6 arasında değişmektedir.²² Hastalığa kuzey enlemlerde güney enlemlere göre daha sık rastlanmaktadır.²² Yayınlarda uvea melanomunun erkeklerde hafifçe daha sık görüldüğü belirtilmektedir.^{21,23}

Hastalığın görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Hastalık 70 yaşında pik yapar ve 75 yaşından sonra insidansı sabit olarak devam eder.²⁴ Ortalama görülme yaşı beyaz ırkın ağırlıkta olduğu Avrupa-Amerika'da yapılan çalışmalara göre 59-62 arasındadır.^{21,24,25} Buna

karşılık Asya'dan yapılan çalışmalarda ortalama görülme yaşı, Çin'de 46, Japonya'da 55 gibi daha düşük olarak bildirilmiştir.^{26,27} Hastalık çocuklarda oldukça nadir görülür. Çocuk ve adolesans yaş grubunda 122 vaka ile yapılan bir çalışmaya göre uvea melanomunda tanı anındaki yaş dağılımı, yaş 0-5 yaş arası %3, 5.1 – 10 yaş arası %11, 10.1 – 15 yaş arası %35, 15.1 -20 yaş arası %50 olarak bulunmuştur.²⁸

2.3 GENETİK

Uvea melanomunun meydana gelmesinde ve progresyonunda etkili olan genetik mekanizmalar son yıllarda oldukça yoğun olarak araştırılmaktadır. Bu araştırmalar ile metastaz açısından riskli hastaları ayırt etmek ve kanser gelişimde engelleyici olabilecek muhtemel moleküler hedefleri saptamak hedeflenmektedir.

2.3.1 GNAQ ve GNA11 Mutasyonları

Melanomlar ile ilgili ilk genetik araştırmalar kutanöz form üzerine yapılmıştır. Mitojen ile aktive edilen protein kinazlar (MAPK) sinyal yolağının aktivasyonu, kanser gelişiminden sorumlu olduğu bilinen önemli bir yoldur. Kutanöz melanomlarla ilgili genetik çalışmalarda, MAPK sinyal yolağında aktivasyona yol açan RAS / BRAF onkogenlerinde aktive edici mutasyonlar saptanmıştır. Uveal melanomların da büyük çoğunluğunda MAPK sinyal yolağında aktivasyon varlığı gösterilmiş olmakla birlikte RAS / BRAF mutasyonları nadiren görülmüştür.²⁹ Böylece uvea melanomunun genetiğini anlamak için kutanöz formdan ayrı olarak araştırmanın gereği görülmüştür.

Uvea melanomunda MAPK sinyal yolağı aktivasyonu ile aktive olan G proteinine ait mutasyonların önemli olabileceği gösterilmiştir. G proteinleri heterotrimerik (α , β , γ) yapıda, hücre zarının iç kısmında bulunan, hücre zarındaki reseptörlerden hücre içindeki ilgili enzimlere bilgi iletiminden sorumlu proteinlerdir. Hücre zarını 7 kez aşan kendilerine ait özel transmembran reseptörler (G-protein ile ilişkili reseptörler) ile ilişki halindedirler. Bu reseptörlerden aktive edici uyarı alındığında α -alt ünitesine bağlı bulunan GDP molekülü GTP ile yer değiştirir ve α - γ üniteleri arasında ayrışma olur. Ayrılan $G\alpha$ molekülü hücre içi fosfolipaz ve protein kinaz yollarını aktive ederek en son MAPK sinyal yolağını aktive eder. Uvea melanomlarının yaklaşık olarak yarısında $G\alpha_q$ proteinini kodlayan GNAQ geninde mutasyon bulunmuştur.³⁰ Bu mutasyonun görülmediği uvea melanomlarının çoğunluğunda ise $G\alpha_{11}$ proteinini kodlayan GNA11 geninde mutasyon saptanmıştır.³¹

Burada belirtmek gerekir ki, selim intradermal melanositik bir proliferasyon olan blue nevüslerde de %80 oranında GNA11 geninde mutasyon görülür.³⁰ GNA11 mutasyonu varlığı

uvea melanomlarında prognoz ve sağkalım ile ilişkili değildir.³² GNA11 mutasyonunun sıklığı hastaların evreleri arasında farklılık göstermez ve uvea melanomu gelişiminde erken basamaklardan biri olduğu düşünülmektedir.³³ Buna rağmen yeni geliştirilen ilaçlar için önemli bir hedef noktasıdır.

2.3.2 Kromozomal Anomaliler

Bazı kromozomal anomalilerin uvea melanomunda metastaza bağlı ölümler açısından belirleyici olduğu bulunmuştur. Bunların içinde en önemlileri, monozomi 3'ün metastatik hastalık ile, kromozom 6p'de kazanımın da non-metastatik hastalıkla ilişkilisidir.³⁴ İzodizomi 3 uvea melanomu hastalarının yaklaşık %2-10'unda görülür ve prognostik olarak monozomi 3 ile benzerdir.³⁵ Monozomi 3 ve 6p kazanımının tamamen farklı hastalarda görülmesi ve tümörün bu iki farklı yoldan birinden ilerleyeceğinin gösterilmesiyle, hastaların yapılacak genetik analiz sonrası prognozun öngörülmesi imkanı doğmuştur.³⁶ Monozomi 3 kolunda ilerleyen vakalarda ilave 8p kaybı metastaz riskini ayrıca yükseltir.³⁷ Bunlardan başka kromozom 1p kaybı ve kromozom 8q kazancı da araştırmalarda kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.³⁷

BRCA1-ilişkili protein 1 (BAP 1) kromozom 3p21.1'de bulunan bir tümör baskılayıcı gen tarafından kodlanan bir nükleer proteindir. Bu proteinde henüz yeni tanımlanmış penetransı yüksek germline mutasyonu varlığında uvea melanomu da içeren bir hereditör kanser sendromu ortaya çıkar.³⁸ BAP1 mutasyonu, uvea melanomu, malign mezotelyoma, kutanöz melanom, bazal hücreli karsinom ve renal hücreli karsinom gelişme sıklığında artışla ilişkilidir.^{38,39}

2.3.4 Gen Ekspresyon Profili

Gen ekspresyon profili, binlerce genin aktivitesinin birden aynı anda bakılarak hücre fonksiyonu hakkında genel bir resim ortaya konulmasına denir. DNA mikroyarray teknolojisi sayesinde bu teknik küçük dokularda, düşük maliyet ile uygulanabilir hale gelmiştir. Bu teknik ile ortaya çıkan gen kümeleri, klinik bulguların eşliğinde gruplara ayrılır. Uvea melanomunda sınıf 1 ve sınıf 2 olarak iki anlamlı iki farklı gen ekspresyon profili tanımlanmıştır.⁴⁰ Uveal melanomların yaklaşık yarısı bir sınıfa yarısı diğer sınıfa uyar. Sınıf 1 gen ekspresyon profili taşıyan uvea melanomları düşük, sınıf 2 olanlar ise yüksek metastaz riski taşımaktadır.⁴⁰ Sınıf 2 gen ekspresyon profili, kötü prognoz göstergesi olduğu bilinen büyük tümör çapı, epitelooid sitoloji, monozomi 3 gibi tümör özellikleri ile de ilişkili olarak

bulunmuştur.⁴¹ Uvea melanomlarında gen ekspresyon profili tek başına diğer tüm prognostik faktörlerden daha doğru öngöründe bulunur.⁴²

Bu kromozomal anomalilerin tespiti için inceleme yapılması, enükle edilecek veya cerrahi tedavi uygulanacak hastalarla mı sınırlı tutulmalı, yoksa brakiterapi gibi göz koruyucu seçenekler uygulanan hastalarda da İİAB ile genetik analiz yapılmalı mı sorusu hala tartışmalıdır. Bu analizler küçük veya şüpheli uvea melanomlarında tanı, tedavi ve izlem kararı vermede etkili olabilir. Yapılan analizler sonucunda metastaz riskinin yüksek olduğunun ortaya konmasının önemi tartışmalıdır. Çünkü bu hastalara günümüzde sağkalımı uzattığı kanıtlanmış başarılı bir tedavi seçeneği yoktur.

2.4 KLİNİK ÖZELLİKLER

Koroid melanomları tipik olarak kubbe şekilli, gri, sınırları düzensiz lezyonlar olarak saptanırlar. %75 kubbe şekilli, %19 Bruch membranı rüptürüne bağlı mantar şekilli ve %6 düz veya plato şeklinde tipte tespit edilirler.²¹ Pigmentasyon derecesi değişiklik gösterebilir. Tümör yüzeyindeki retina pigment epitelinde kümeler halinde turuncu pigmentasyon bulunabilir. Metamorfopsi, görmede azalma, tümörün kendisinden veya ikincil gelişen retina dekolmanından kaynaklanan görme alanı kayıpları hastalığın en sık semptomlarıdır. Büyük çaplı, göz dışına yayılım yapmış, siliyer cisim tutulumu olan gözlerde hastalar ağrı şikâyeti ile de gelebilir. Muayenede ön segmentte kıvrımlı genişlemiş episkleral damarların görülmesi, damarların altında olası melanom varlığı açısından anlamlıdır.⁴³ Sıklıkla nörosensöriyel retina dekolmanı mevcuttur. Hastalarda tümörün lense temasına bağlı tek taraflı katarakt saptanabilir.⁴³ Hastalarda göz içi basınç ölçümü genellikle normal sınırlarda saptanmasına karşın eğer iris-lens diyaframında kitle etkisine bağlı ileri itilme varsa, ikincil açı kapanmasına bağlı göz içi basıncı artışı saptanabilir.⁴⁴ Bazı vakalarda iris neovaskülarizasyonu gelişebilir.

Shields ve ark. 8033 uvea melanomu hastasını inceledikleri çalışmada olguların %71'inde retina dekolmanı, %10'unda intraoküler hemoraji, %3'ünde göz dışı yayılım saptanmıştır.²¹ Aynı çalışmada ortalama taban çapı 11,3 mm, ortalama tümör kalınlığı 5,5 mm olarak bulunmuştur.²¹ İngiltere'de uvea melanomlu hastaların ilk başvuru semptomlarının incelendiği 2384 hastadan oluşan bir çalışmada ilk başvuru semptomu olarak %38 bulanık görme, %9 fotopsi, %7 uçuşma, %6 görme alanı kaybı, %3 görünür tümör, %2 ağrı, %2 metamorfopsi bildirilmiştir. Olguların %30'u asemptomatik olarak saptanmıştır.⁴⁵

Siliyer cisim melanomları iris arkasında kaldıklarından sıklıkla büyük boyutlara ulaşana dek asemptomatik olarak kalırlar. Siliyer cisim melanomları episkleral sentinel damarlanma, katarakt gelişimine bağlı veya astigmatizmanın indüklenmesine bağlı görmede azalma, geç aşamada gelişen ikincil retina dekolmanı veya glokoma bağlı görme alanı bozuklukları ile bulgu verebilirler. Pupilla dilate edilmeden muayenede fark edilemeyebilirler. Aköz kanallardan skleraya açılan tümörlerde epibulbar nodül gelişimi görülebilir. Nadir olarak tüm siliyer cismin tutulduğu ve belirgin nodüler görünüm oluşturmeyen siliyer melanomlar görülebilir. Bunlar “ring melanom” olarak adlandırılır ve tüm uvea melanomlarının yaklaşık %0,3’ünü oluşturur.⁴⁶

2.4.1 Predispozan Faktörler

2.4.1.1 Kişiyeye Ait Faktörler

2006 yılında Weis ve ark. tarafından yayınlanan meta-analize göre açık göz rengi (RR=1.75), açık ten rengi (RR=1.80), güneş altında bronzlaşmama (kolay güneş yanığı oluşması) (RR=1.64) uvea melanomu için risk faktörleridir.⁴⁷ Ancak sarışın olmak risk faktörü olarak saptanmamıştır.⁴⁷ Bu grup hastalarda retina pigment epiteli ve koroidde azalmış melanin pigmenti yoğunluğuna bağlı olarak ultraviyole ışınlarla karşı koruyucu etkinliğin daha az olduğu, sonuçta uvea melanomu gelişme riskinde artış olduğu düşünülmektedir.

Okülodermal melanositoz gri-mavi pigmenter değişikliklerin eşlik ettiği, göz çevresi cildi, sklera, uvea, orbita, meninksler, damak ve timpanik membranda görülebilen konjenital bir bozukluktur. Sadece gözde görüldüğü durumda (kapak tutulumu olmayan) oküler melanositoz olarak ifade edilir. Bu hastalarda uvea melanomu görülme sıklığı 35 kat artmıştır ve hayat boyu uvea melanomu geliştirme riskleri 1/400’dür.⁴⁸ Cilt nevüsleri de uvea melanomu riskinde artış ile ilişkilidir. Atipik kutanöz nevüslerde uvea melanomu görülme riski normal popülasyona göre 4,36 ile 10,4 kat yüksek bulunmuştur.^{49,50}

Koroid nevüsleri sıklıkla rutin oftalmolojik muayene esnasında fark edilen, semptom yaratmayan, selim karakterde melanositik hamartomatöz lezyonlardır. Oftalmoskopik muayenede düz veya minimal eleve, pigmentli (gri-kahverengi) veya amelanotik, sınırları belirgin koroidal lezyonlar olarak saptanırlar. Genelde taban çapları 5 mm’den, kalınlıkları 2mm’den küçüktür. Beyaz ırkta daha sık görüldüğü bildirilmiştir.⁵¹ Genel popülasyonda yaklaşık %5 oranında, beyaz ırkta %6,5 oranında görülür.^{52,53} Kistoid ödem, subretinal sıvı veya nadiren koroid neovaskülarizasyonuna ikincil görme kaybına yol açabilirler. Melanoma dönüşme riskleri ve subfoveal olduklarında görme keskinliğini düşürme potansiyelleri nedeni

ile önem taşırlar. Yaklaşık 1/8845 oranında melanoma dönüşme riskleri olduğu hesaplanmıştır.⁵⁴ Büyük koroid nevüslerini küçük melanomlardan klinik olarak ayırt etmek zordur. Oldukça yavaş bir şekilde büyüme göstermeleri beklenen bir durumdur. Beklenenden hızlı bir büyüme melanom açısından uyarıcıdır. Yıllık büyüme hızının 0.1 mm'den az olması ve 15 yıllık takipte yaklaşık 1mm büyümeleri beklenebilir.⁵⁵ Normal seyrinde 40 yaş altı hastalarda koroid nevüslerinin %54'ünde büyüme görülürken, 60 yaş üzerinde olanlarda bu oran %19'dur. Ancak hiç bir koroid nevüsünün doğal seyrinde turuncu pigment veya subretinal sıvı ortaya çıkmaz.⁵⁵

Koroid nevüsleri malign dönüşüm riski nedeniyle düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Kalınlığı 1 mm'nin altındakilerde EDI-OCT (enhanced depth imaging optical coherence tomography), daha yüksek olanlarda USG uygun metoddur. Shields ve ark. 2009 yılında yayımladıkları 2514 vakanın incelendiği çalışma ile koroid nevüslerinde boyut artışını öngörmek için bazı kriterler saptamışlardır.⁵⁶ Bu kriterler tümör kalınlığının >2 mm olması, subretinal sıvı varlığı, semptom varlığı, tümör üzeri turuncu pigment varlığı, optik sinire 3 mm'den yakın olma, ultrasonografide tümör iç dokusunda hipoekojen görünüm (düşük iç yansıtıcılık), tümör etrafında halka şeklinde depigmente halo olmaması ve tümör üzeri drusen olmaması olarak saptanmıştır.⁵⁶ Her bir özellik için tehlike oranı (hazard ratio) hesaplanmış olup, en yüksek riske nevüs etrafı halo yokluğu yol açar. **(Bkz. Tablo 2.1)** 3 veya daha fazla risk faktörünün varlığında 5 yıl içinde %50 üzerinde tümörde büyüme saptanır.⁵⁶ Bu kriterlerin İngilizce baş harflerinden bir ipucu olarak oluşturulmuş "To Find Small Ocular Melanoma Using Helpful Hints Daily" cümlesi kriterleri kolay hatırlamada yardımcıdır.

Mesleki ultraviyole ışınlarla maruziyetin uvea melanomu görülme riskini artırdığını gösteren kanıtlar kısıtlıdır. Kaynak işçiliğinin ve mutfakta çalışmanın uvea melanomu için risk faktörü olduğunu belirten çalışmalar vardır.^{57,58}

2.4.2 Histopatoloji

Posterior uvea melanomları histolojik olarak iğsi hücreli veya epitelooid hücreli olarak ayrılırlar. İğsi hücreli melanomlar esas olarak B-tipi iğsi hücrelerden oluşmakla birlikte karışık tipte de görülebilirler. Bununla birlikte tamamı A-tipi iğsi hücreli olan tümörler nevüs olarak kabul edilir. Mitoz hızları yavaş olma eğilimindedir ve değişken derecelerde nekroz içerebilirler.

İğsi hücre yapısı iyi, epitelooid hücre yapısı kötü prognoz göstergesidir. Karışık hücreli melanomlar ise ikisinin arasındadır. Bazı olgularda ise yüksek oranda nekroz vardır ve sınıflandırma güçleşir. Bu olgularda da prognoz yaklaşık olarak karışık hücreliler gibidir.⁵⁹

Başlangıç	İpucu	Tanım	Tehlike oranı (HR*)	Bu özelliğe sahip ve büyüme gösteren tümör %'si	Bu özelliğe sahip ve büyüme göstermeyen tümör %'si
T	To	Kalınlık >2mm	2	46	15
F	Find	Sıvı varlığı	3	39	8
S	Small	Semptom varlığı	2	38	10
O	Ocular	Turuncu pigment	3	32	6
M	Melanoma	Optik diske <3mm tümör marjin mesafesi	2	58	31
UH	Using helpful	USG'de hipoekojenite	3	57	15
H	Hints	Halo yokluğu	6	98	95
D	Daily	Drusen yokluğu	<1	49	bilgi yok

Tablo 2.1 Koroid Nevüsünden Melanoma Dönüşüm Risk Faktörleri (Shields ve ark. 2009⁵⁶)

*HR: Hazard Ratio

Melanomlar tipik olarak kubbe şekilli olarak gelişirler. Bruch membranı rüptürü oluşursa mantar şeklini alırlar. Nadiren tümör difüz olarak yayılabilir. Bu durumda belirgin bir kalınlık kazanmadan koroidi invaze eder. Siliyer cisimde difüz yayılımın karşılığı “*halka melanom*”dur. Retinayı invaze eden uvea melanomları çok nadirdir. Difüz büyüyen tümörden farklı olarak bu tip sadece üzerindeki retinayı invaze eder ve neredeyse tüm retina katlarının yerine yerleşir.⁶⁰

2.4.3 Göz Dışı Yayılım ve Metastaz

Uvea melanomları sıklıkla göz içinde sınırlı olarak kalırlar. Tümör altındaki skleraya doğru yayılma eğilimindedir. Ekstraoküler yayılım uzak metastaz riskini artırır.⁶¹ Tümörün göz dışına diğer yayılım yolları optik sinir ve vorteks venleri ile dir.⁶² Bruch membranı rüptürü olursa melanom retinayı invaze edebilir. Vitre içine yayılımı çok nadirdir. Peripapiller tümörlerde optik sinir invazyonu görülebilir, ancak retrolaminer mesafede çok uzağa yayılması beklenmez.

Tümörün lokal kontrolünde %95'i aşan oranlarda başarılı olduğu halde 10 yıllık takipte %50 hastada metastaz gelişmektedir.² Bu duruma erken dönemdeki mikrometastazların yol açtığı düşünülmektedir. Primer tedavi başarılı olsa dahi, tümörün

tedavi öncesinde yaptığı mikrometastazlardan, zaman içinde klinik metastatik hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Gözde lenfatik damarlar bulunmadığından uzak metastazlar sadece hematojen yolla gerçekleşir. Metastaz saptanan çoğu hastada cerrahi uygulanamayacak derecede multifokal hepatik veya multiorgan metastazı bulunur. Karaciğer %89 ile en sık metastaza uğrayan dokudur.³ Diğer sık metastaza uğrayan dokular akciğer, kemikler, cilt ve beyindir. Metastatik hastalığın prognozu kötüdür. 1. yıl sonunda sağkalım yaklaşık %10-20'dir.^{3,4} Karaciğer metastazlarında hepatik arter kemoembolizasyonu, radyofrekans ablasyon, cerrahi metastazektomi uygulanmakta olan tedavi yöntemleridir. Metastaz gelişimi sonrası sağkalımı uzattığı kanıtlanan bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Bununla birlikte cerrahi uygulanabilecek (yaygın olmayan) karaciğer metastazlı hastalarda, cerrahinin sağkalımı yaklaşık 2 kat artırabildiği bir çalışmada gösterilmiştir.⁶³ Konvansiyonel kemoterapinin etkinliği oldukça düşüktür. Metastatik hastalıkta sağkalımı artırması beklenen immünoterapötik ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.5 TANISAL DEĞERLENDİRME

Onkolojide habis tümörlerin tedavisi öncesi genellikle histolojik doğrulama beklenir. Buna karşın uvea melanomlarında tanı biyomikroskopik muayene, indirekt oftalmoskop ve ultrasonografinin kullanılmasına dayanır. Rutin hikâye alımı sırasında ailedeki kanser öyküsü de sorgulanmalıdır. Tanıda net olunamayan hastalarda İİAB veya tümörde karakteristik değişiklikler ortaya çıkana kadar yakın takip de seçenekler arasındadır. Mevcut tanı yöntemleri ile neredeyse tüm uvea melanomlarında doğru tanı koyulabilmektedir. Enükle edilen gözlerde yanlış tanı oranı 1970'lerde %20 iken günümüze yüzde %1'e kadar azalmıştır.^{8,9} İndirekt oftalmoskopi (gerektiğinde skleral depresyon ile birlikte) ve fundus fotoğraflama tümörün boyutları ve uzanımı hakkında sıklıkla yeterli bilgi sağlar. Ortam opasitesi varlığında ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi tetkiklerinden faydalanılabilir.

Uvea melanomlarında tanı ve tedavi sürecinde gecikmeler yaşayan hastaların daha sıklıkla enükleasyon ile tedavi edildikleri saptanmıştır.⁴⁵ Ayrıca tümör çapındaki her bir milimetre artışın metastaz riskinde %5 artışa sebep olduğu gösterilmiştir.²¹

İndirekt oftalmoskopi ile dilate fundus muayenesi, arka uvea melanomlarında tanıda temeldir. İndirekt oftalmoskopi ile tümör saptandığı zaman detaylı fundus şeması çizilmelidir. Şemada tümörün klinik özellikleri (turuncu pigment, subretinal sıvı, eksudatif dekolman, pigmentasyon derecesi, Bruch membranı rüptürü varlığı, tümörün şekli, lokalizasyonu,

boyutları, fovea ve optik diske uzaklığı) ayrıntılı olarak belirtilir. Eğer tümörün periferde sınırı görülemiyorsa transilüminasyon ile anterior uzanımı saptanmalıdır. Transilüminasyon testi, karanlık bir ortamda fiber optik bir ışık kaynağı probunun trans skleral yerleştirilmesi ile tümörün siyah gölgelenmesinin saptanmasına dayanır ve böylece tümörün anterior uzanımının sınırları belirlenmiş olur.⁴³

Tanı konduktan sonra tüm hastalardan metastaz taraması için batın USG, karaciğer fonksiyon testleri ve antero-posterior akciğer filmi istenir. Bu testlerde anormallik olması durumunda batın veya toraks MRG/ BT istenebilir.

2.6 YARDIMCI TESTLER

2.6.1 Ultrasonografi ve Ultrason Biyomikroskopisi

Göz içi kitlelerin tanısında en yardımcı olan testtir. Ortam opasitelerinden veya tümörün uç periferde olmasından etkilenmez. Tümör kalınlığını saptanmada en güvenilir metoddur. Hem A hem B modundan faydalanılır. A modda orta-düşük internal yansıtıcılık; B-modda yüksek yansımali anterior sınır, akustik boşluk, koroidal ekskavasyon ve orbital gölgelenme tanıda önemli bulgulardır. Tümör kalınlığı ve taban çapı ölçümünde B mod kullanılır. B-modda tümör altındaki sklerada siyah boşluk görüntüsü tümörün göz dışı yayılımına işaret eder. İris ve siliyer cisim melanomlarında ön segment yapılarının detaylı incelenmesi için ultrason biyomikroskopisinden faydalanılabilir.

2.6.2 Fundus Fluorescein Anjiyografi (FFA)

Tanısal değeri kısıtlıdır. Özellikle hemoraji ve hemanjiyom ile ayırıcı tanı amaçlı kullanılır. Melanomlarda erken fazlarda düzensiz hiperfloresans ve geç fazda boyanmaya bağlı hiperfloresans izlenir.⁶⁴ Retina pigment epiteli (RPE) içerisindeki turuncu pigmentasyonun olduğu alanlarda erken hiperfloresans bloke olabilir. Bruch rüptürü olan, orta-büyük tümörlerde daha belirgin olmak üzere, koroidal ve retinal dolaşım aynı anda izlenebilir (çift dolaşım paterni).⁶⁴

2.6.3 İndosiyanin Yeşili Anjiyografi (İSYA)

Tümör içerisindeki koroid dolaşımını göstermede daha başarılıdır. Görüntüler tümörün kalınlığı, pigmentasyon derecesi, Bruch membran rüptürü faktörlerinden etkilenir.⁶⁴ Geç fazda boyanın hücreler arası boşluğa sızmasına bağlı boyanma görülür.⁶⁵

2.6.4 Optik Koherens Tomografi (OKT)

Tümöre bağlı ikincil değişiklikleri göstererek tanıya yardımcı olur. Subretinal sıvı varlığı, subretinal birikimler, retinal invazyon varlığı incelenebilir. Ayırıcı tanıda faydalıdır. Örnek olarak yüksek yansıtıcılık ve arka gölgelenme melanositomu düşündürür. Kalınlığı 2mm'ye kadar olan koroid melanomlarında tümör kalınlığı EDI-OCT ile ölçülebilir. Ayrıca EDI-OCT'de tümör üzerinde kaba, tüysü “*shaggy*” fotoreseptörlerin görülmesinin melanom lehine anlamlı olduğu saptanmıştır.⁶⁶

2.6.5 Otofloresans

Tümör yüzeyindeki retina pigment epiteli değişimlerine bağlı olarak değişken patern gösterir. Genel olarak turuncu pigment birikimleri (lipofuscin) ve subretinal sıvı göllenmesinin olduğu alanlarda değişken derecelerde hiperotofloresan ve arka planda hipootofloresan görünüm izlenir.

2.6.6 Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografide (BT) uvea melanomu hiperdens ve hafif kontrastlanma gösteren lezyon olarak görülür. 2mm'den küçük lezyonlar görülemeyebilir. Ayırıcı tanıda USG'den daha az yardımcıdır.

Sklera dışı yayılımı göstermede üstünlük, sırası ile manyetik rezonans görüntüleme, USG, BT şeklindedir.⁶⁷ MRG'de T1 kesitlerde hiperintens, T2 kesitlerde hipointens görülür. Aynı özellikler subakut evre hemorajilerde ve melanositomda da görülebileceği için bunlar melanoma spesifik değildir. Karışabilecek tanılardan bir diğeri olan koroid hemanjiyomları da T1 kesitlerde hiperintens T2 kesitlerde izointens olarak görüntülenirler.

Her iki tekniğin de USG'ye göre belirgin üstünlükleri olmaması ve yüksek maliyetleri nedeni ile rutin olarak istenmezler.

2.6.7 İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Uvea melanomlarında moleküler ve sitogenetik belirteçlerin prognozu öngörmedeki değerinin ortaya konmasının ardından, İİAB uvea melanomlarında kullanılmaya başlanmıştır. Göz içi tümörlerde ayırıcı tanı için de uygulanabilmektedir.⁶⁸ %88-95 arası tanısal başarı sağlar.^{68,69} Posterior uvea melanomlarında, 25 veya 27-gauge iğne ile tümör lokalizasyonuna göre transskleral veya transvitreal olarak uygulanabilir. Komplikasyon oranı düşüktür. Nadir olarak vitreus hemorajisi (%1), regmatojen retina dekolmanı (%1), enfeksiyon gibi komplikasyonlar görülebilir.⁷⁰ Tümör yayılımına neden olabileceği ile ilgili şüpheler mevcut

olmakla birlikte bunu ispatlayan bir çalışma yoktur. Elde edilen prognostik sonuçlara göre metastaz riski yüksek bulunan hastalar yürütülmekte olan adjuvan tedavi çalışmalarına yönlendirilebilir ve metastaz açısından daha sık aralıklarla takibi planlanabilir.

2.7 AYIRICI TANI

Koroid melanomu ile klinik olarak karışabilen bazı durumlar mevcuttur. Tarihsel olarak, melanom olduğu düşünülen gözlerde enükleasyon uygulanması gerekmekteydi ve tanısız başarının düşük olduğu dönemlerde bu önemli bir problem idi.⁸ Özellikle hastalığın özelliklerinin daha iyi tanınması ve daha iyi tanısız araçlara ulaşılmasıyla tanıda hata oranı günümüzde %1'e kadar düşmüştür.⁹ Posterior uvea melanomu ile karışan lezyonlarla (psödomelanom) ilgili en kapsamlı çalışmalardan biri Shields ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 25 yıllık sürede takip edilen yaklaşık 12.000 hasta dosyası geriye dönük olarak taranmıştır. Buna göre hastaların 1.739'u (%17) psödomelanom olarak değerlendirilmiştir. Koroid melanomu ile ayırıcı tanıda en sık karışan (%49) lezyon koroid nevüsüdür.⁷¹ Posterior uvea melanomunu taklit edebilen diğer lezyonlar sıklıklarına göre, periferik eksudatif hemorajik koryoretinopati (%8), retina pigment epiteli konjenital hipertrofisi (%6), hemorajik retina dekolmanı (%5), koroid hemanjiyomu (%5), yaşa bağlı maküla dejeneresansı (%4), koroid metastazları (%2), optik disk melanositomu (%2), RPE hiperplazisi (%2), koroid osteomu (<%1) dur.⁷¹

2.8 EVRELEME

Uvea melanomları için iki farklı sınıflama şekli mevcuttur. Bunlardan daha eski olanı COMS çalışmasında kullanılan sadece tümörün boyutlarının dikkate alındığı sınıflamadır. Buna göre kalınlığı < 3 mm ve taban çapı 5 – 16 mm olanlar küçük; kalınlığı 3-10 mm arası ve taban çapı 5-16 mm arası olanlar orta; kalınlığı > 10mm, taban çapı 16 mm'den büyük olanlar büyük boyutlu melanom olarak sınıflandırılır.⁷² Daha güncel ve kapsamlı olan sınıflama American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından 2017 Ocak ayında 8.si yayımlanan TNM sınıflamasıdır.⁷³ (Bkz. Tablo 2.2 – 2.3 – 2.4) Bu sınıflamada tümör çapı ve kalınlığı, siliyer cisim tutulumu ve göz dışı yayılımı dikkate alınır. Bu sınıflamanın uvea melanomlarında prognozu belirlemede değerli olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir.⁷⁴

2.9 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Posterior uvea melanomlarında prognoz büyük oranda tümör boyutu ve genetik özelliklere dayanır. Bunun dışında hastalığın prognozunu öngörmede klinik, histopatolojik ve sitogenetik çok sayıda kriter tanımlanmıştır. (Tablo 2.9)

En büyük taban çapı (mm)							
Kalınlık(mm)							
>15	4	4	4	4	4	4	4
12,1-15	3	3	3	3	3	4	4
9,1-12	3	3	3	3	3	3	4
6,1-9	2	2	2	2	3	3	4
3,1-6	1	1	1	2	2	3	4
≤3	1	1	1	1	2	2	4
	≤3	3,1-6	6,1-9	9,1-12	12,1-15	15,1-18	>18

Tablo 2.2 AJCC Posterior Uvea Melanomu T sınıflaması

Evre	T(Boyut)	N (Lenf nodu tutulumu)	M (Uzak metastaz)
I	T1a	N0	M0
IIA	T1b-d, T2a	N0	M0
IIB	T2b, T3a	N0	M0
IIIA	T2bc-d, T3b-c, T4a	N0	M0
IIIB	T3d, T4b-c	N0	M0
IIIC	T4d-e	N0	M0
IV	Herhangi bir T	N1	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a-c

Tablo 2.3 AJCC Posterior Uvea Melanomu Evrelemesi

Melanomların COMS'a göre sınıflandırıldığı bir meta-analizde 5. yılda ölüm oranı küçük melanomlarda %16, orta boyutlu melanomlarda %32, büyük boyutlu melanomlarda %53 olarak bulunmuştur.⁷⁵ T sınıflamasına göre posterior uvea melanomlarında 10 yıllık sağkalım T1 için %89, T2 için %77, T3 için %58 ve T4 için %39 bulunmuştur.⁷⁶

	Anatomik Yayılım
Ta	Siliyer cisim tutulumu yok – sklera dışı yayılım yok
Tb	Siliyer cisim tutulumu var – sklera dışı yayılım yok
Tc	Siliyer cisim tutulumu yok – sklera dışı yayılım $\leq 5\text{mm}$
Td	Siliyer cisim tutulumu var – sklera dışı yayılım $\leq 5\text{mm}$
T4e	Herhangi bir T ve sklera dışı yayılım $> 5\text{mm}$

Tablo 2.4 AJCC Posterior Uvea Melanomu T Alt Grup Sınıflaması

Shields ve ark. tümör kalınlığının prognoza etkisini araştırdığı ve 8033 uvea melanomu vakasının dahil edildiği çalışmada, tümördeki her bir milimetre kalınlık artışının 10 yıllık metastaz riskinde %5 artış anlamına geldiği gösterilmiştir.²¹ Yine aynı çalışmaya göre 10 yıllık metastaz riski kalınlığı 3 mm'den küçük melanomlarda %12, kalınlığı 3.1-8 mm arası melanomlarda %26, 8 mm'den kalın melanomlarda %49 olarak bulunmuştur.²¹ Siliyer cisim melanomları da koroid melanomlarına göre 2 ile 4 kata kadar artmış metastaz riski ile ilişkilidir.⁷⁷ Bu durum siliyer cisimdeki yoğun vaskülarizasyon ve buna bağlı hematojen yayılım, tanı konmada gecikme, monozomi 3 ve 8q kazanımının daha sık görülmesi gibi nedenlerle açıklanmaktadır. Uvea melanomunda metastaz riskinde artış ve kötü prognoz ile ilişkili faktörler Tablo 2.5'da sunulmuştur.

2.10 TEDAVİ

Uvea melanomlarında tedavi pratiğinin netlik kazanması uzun zaman almıştır. Bu durum (hastaların tedavisiz bırakılamaması nedeni ile) hastalığın doğal seyri hakkındaki bilgilerin kısıtlı olması ve tedavi protokollerini karşılaştıran verilerin yetersizliğinden kaynaklanmaktaydı. Günümüzde hem cerrahi hem de radyoterapötik seçenekler posterior uvea melanomlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Her hasta kendi içinde değerlendirilerek hastaya en uygun tedavi şeması belirlenmelidir. Göz önünde bulundurulması gereken öncelikli durumlar tümörün boyutları, lokalizasyonu, hastanın yaşı ve genel durumu, etkilenen gözün ve diğer gözün görme düzeyleridir. Hasta ve hekimin tercihleri de tedavinin planını etkiler. 1970'lerden itibaren göz koruyucu tedaviler devreye girmeye başlamıştır. Günümüzde en yaygın kullanılan tedavi metodu çoğu merkez için plak brakiterapidir.

Klinik özellikler

Tanıda yüksek yaş
Erkek cinsiyet
Geniş tümör çapı
Artmış tümör kalınlığı
Siliyer cisim tutulumu
Difüz tümör yayılımı
Oküler/okülodermal melanozis varlığı
Tanı anında ekstra-oküler tümör yayılımı
İleri AJCC kategori ve evresi

Histopatolojik özellikler

Epiteloid sitoloji
Yüksek mitotik aktivite
Yüksek mikrovasküler yoğunluk
Tümör infiltre eden lenfosit varlığı
Tümör infiltre eden makrofaj varlığı
Yüksek IGF-1 reseptörü ekspresyonu
Yüksek HLA I ve II ekspresyonu

Sitogenetik özellikler

Kromozom 3 kaybı (monozomi 3)
Kromozom 8q kazancı veya 8p kaybı
Kromozom 1p kaybı
Kromozom 6q kaybı

Tablo 2.5 Posterior Uvea Melanomunda Kötü Prognoz Göstergeleri

2.10.1 Periyodik Gözlem

Koroid melanomu şüphesi olan küçük boyutlu tümörlerde veya hastanın durumunun tedaviye elvermediği bazı durumlarda tedavisiz izlem de bir seçenektir. İzlem, küçük boyutlu tümörü olan hastalar için semptomlarda bir değişim veya tümörde yeni ortaya çıkan bir bulgu

saptanana kadar yakın takip edilmesi anlamını taşır. Bu lezyonların fundus fotoğraflama, USG, OKT, otofloresans gibi tekniklerle boyutlarının takibi ve dokümantasyonu yapılmalıdır. Tedaviye uyum sağlayamayacak kadar yaşlı hastalar veya tedaviye müsaade etmeyecek derecede ileri sistemik rahatsızlığı bulunan hastalar aktif ve büyük melanomları olsa dahi tedavisiz takibe alınabilir. Küçük koroid melanomlarının tanı ve tedavisinde halen tartışmalı alanlar bulunmaktadır. Büyüme gösterdiği belgelenen veya tümörde büyüme görülebileceğine dair en önemli 5 risk faktöründen birini (>2mm kalınlık, subretinal sıvı, semptom, turuncu pigment, optik diske komşu tümör marjini) taşıyan küçük tümörler malignite potansiyelleri nedeni ile tedavi açısından değerlendirilmelidir.

Tedavi Seçenekleri
• Periyodik gözlem
• Enükleasyon
• Radyoterapi
○ Plak brakiterapi
○ Yüklü parçacık radyoterapisi
○ Stereotaktik radyoterapi
Alternatif Tedaviler
Transpupiller Termoterapi
Cerrahi eksizyon
Egzanterasyon
Kemoterapi
İmmünoterapi
Adjuvan Tedaviler

Tablo 2.6 Posterior Uvea Melanomunda Tedavi Metodları

2.10.2 Enükleasyon

Genellikle büyük boyutlu melanomu olan, görme potansiyelinin düşük olduğu hastalarda veya hastanın tercihi durumunda ilk sırada uygulanan tedavi yöntemidir. Ağrılı göz, neovasküler glokom, göz dışı yayılım, tedavi sonrası nüks gelişimi, persistan retina dekolmanı gibi durumlarda da tercih edilir. Enükleasyon uygulanması sonrası tümörün

yayılım potansiyelinin arttığını iddia eden Zimmerman hipotezi günümüzde geçerliliğini kaybetmiştir.⁷⁸ 1986 yılında prospektif, çok merkezli bir çalışma olarak başlanmış olan COMS çalışması büyük boyutlu melanomlarda enükleasyon öncesi radyoterapinin etkinliğini araştırmıştır. Taban çapı 16 mm üzeri veya kalınlığı 10 mm üzeri olan 1003 uvea melanomu hastasının değerlendirildiği çalışmanın 2004 yılında yayımlanan 10 yıllık takip sonuçlarında tüm nedenlere bağlı ölümler her iki grupta da %61, histopatolojik olarak doğrulanmış metastaz oranları enükleasyon öncesi radyoterapi grubunda %45, sadece enükleasyon grubunda %40 olarak bulunmuştur.⁷⁹ Bu çalışma ile büyük boyutlu melanomların tedavisinde enükleasyonun tek başına yeterli olabileceği ortaya konmuştur.

2.10.3 Radyoterapi

Uvea melanomlarının tedavisinde radyoterapinin kullanıma girmesi oldukça önemli bir gelişme olmuştur. Radyoaktif plak brakiterapisi, dışsal ışın tedavisi ve yüklü partikül radyoterapisi uvea melanomlarında uygulanan radyoterapi seçenekleridir. İyonize edici radyasyon hücrelerde DNA çift sarmal hasarına yol açar. Bu hasar sıklıkla tamir edilemez ve kromozom bütünlüğünün bozulmasına neden olur. Bu hasarın etkisi mitozda belirgin hale gelir ve hücre bölünemez. Radyasyonun hücredeki diğer etkileri büyüme faktörü ve sinyal yollarında değişiklikler, apoptoz ve hücre döngüsündeki bozulmalardır.⁸⁰ Retina veya optik sinir gibi ileri derecede farklılaşmış dokulardaki hasar, bu dokuların vasküler desteğinin hasarlanmasına ikincil olarak görülür.

2.10.3.1 Plak Brakiterapi

Brakiterapi kelime anlamı olarak kısa mesafeden tedavi demektir. 1950'lerden itibaren yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır. Bu teknik ile çevre dokular görece korunarak tümöre yüksek doz radyasyon uygulamak mümkün hale gelmiştir.

Tümör kalınlığının 12 mm'den ve taban çapının 18 mm'den küçük olması pratik olarak brakiterapi uygulanabilme sınırları olarak kabul edilebilir.⁸¹ Brakiterapide ilk kullanılan izotop kobalt-60 olmuştur ancak yüksek oküler morbiditesi nedeni ile daha az yan etkiye sahip farklı izotoplar araştırılmıştır. Brakiterapide kullanımda olan izotoplar kobalt-60 (Co^{60}), rutenyum-106 (Ru^{106}), iridyum-192 (Ir^{192}), iyot-125 (I^{125}) ve palladyum-103 (Pd^{103}) dur.⁸² ABD'de tüm boyutlar için I^{125} en sık uygulanan izotop iken, Avrupa'da küçük boyutlu tümörler için Ru^{106} daha sıklıkla uygulanmaktadır. I^{125} gamma ışını yayar. Yarılanma ömrü 2 aydır. Doku penetrasyonu Ru^{106} 'ya kıyasla daha fazladır.

Uvea melanomlarında radyoaktif plak tedavisinin enükleasyon ile aynı tedavi başarısına sahip olduğunun ispatı ve tüm dünyada yaygın olarak kullanılmasında COMS

çalışması oldukça önemlidir. Prospektif, çok merkezli, 1317 hastanın dahil olduğu bu çalışmada, orta boyutlu (taban çapı 6-16 mm ve/veya kalınlık 2,5-10 mm) posterior uvea melanomu hastalarında I¹²⁵ radyoaktif plak brakiterapisine ait sağkalım ve metastaz sonuçları enükleasyon ile kıyaslanmıştır. İlk 5 yıllık sonuçları 2001 yılında yayımlanan, sonrasında 10 ve 12 yıllık sonuçları da bildirilen çalışmaya göre orta boyutlu melanomlarda I-125 plak brakiterapisi, enükleasyon ile benzer metastaz ve sağkalım oranları sağlamaktadır.⁶ Çalışmanın bildirilen sonuçlarına göre 5 ve 10 yıllık takiplerde tüm sebeplerden ölüm oranı her iki grup için 5 ve 10. yıllarda %19 ve %35, 12. yılda I¹²⁵ brakiterapisi kolunda %43, enükleasyon kolunda %41 olarak saptanmıştır. 5-10-12 yıllık takiplerde doğrulanmış histopatolojik metastaz oranları I¹²⁵ brakiterapisi kolunda %10, %18, %21 ve enükleasyon kolunda %11, %17, %17 olarak bildirilmiştir.^{6,79,83} Brakiterapinin daha büyük çaplı, maküler yerleşimli, siliyer cismi tutan, göz dışına yayılım gösteren posterior uvea melanomlarında ve iris melanomlarında da etkili olduğu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁸⁴⁻⁸⁷

Brakiterapi tedavisi ile tümör dokusunda küçülme, ultrasonografik görüntülemelerde internal yansıtıcılıkta artış ve tümör iç vaskülarizasyonunda azalma görülür. Yaklaşık olarak tümörlerin yarısında %50 oranında boyutlarda küçülme saptanır. Tamamen düz bir skar dokusuna dönüşüm sıklıkla görülmez. Tümördeki küçülme genellikle 6. aydan itibaren başlar, yaklaşık 2-3 yıl devam eder ve sonrasında stabil kalır.

Plak tedavisi sonrası lokal başarısızlık (tümör boyutlarında artış olması), farklı izotoplarla ve farklı takip süreleri ile yapılan çalışmalarda %1,7 ile %16 arasında değişik oranlarda bildirilmiştir.⁸⁸⁻⁹⁰ COMS sonuçlarına göre 5 yıllık takipte %10 vakaya tümör boyutlarında artış nedeni ile enükleasyon uygulanmıştır, ayrıca lokal nükslerin metastaz riskinde 1,5 kat artış ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.⁹¹ Vrabec ve ark. Kobalt-60 izotopu ile tedavi edilen hastalarda lokal nükse bağlı olarak mortalitede yaklaşık 3 kat artış olduğunu bildirmişlerdir.⁹² Tümörün lokal tedavi başarısını artırmak için tümörün lokalizasyonunun doğru tespiti ve plağın buna uygun yerleştirilmesi önem taşır. Tümörün yerinin doğru tespiti için USG ve transilüminasyon tekniklerinden faydalanılır. I¹²⁵ brakiterapisinin adjuvan transpupiller termoterapi ile kombine edilmesinin lokal nüks oranını azalttığını bildiren yayınlar mevcuttur.⁹³

Brakiterapi oftalmolog, radyasyon onkoloğu, radyasyon fizikçisi ve bu uygulama konusunda eğitilmiş hemşirenin birlikte çalışmasını gerektiren disiplinler arası bir uygulamadır. Brakiterapi tedavisi, kapsamlı bir göz muayenesi yapılarak başlar ve episkleral plağın hazırlanması, plağın göze yerleştirilmesi, gözden uzaklaştırılması ve hastanın takibi ile devam eder. Kullanılacak plağın çapı, tümörün en büyük çapını her sınırdan 2 mm aşacak

şekilde olmalıdır. Tümör marjininin optik sinire uzaklığı 2 mm altında ise çentikli, diğer tümörlerde yuvarlak plaklar tercih edilir. Brakiterapi ameliyatı iki aşamalıdır. İlk ameliyatta tümörün yerleşim yerine göre konjonktiva açılır. Transilüminasyon ile (arka yerleşimli tümörlerde indirekt oftalmoskopi ile) tümörün sınırları belirlenir ve cerrahi markerlarla işaretlenir. Eğer tümör ekstraoküler kasın insersiyon bölgesinde ise kasa “hangback” sütür konarak kas serbestleştirilir. Radyoaktif plak tümörü kaplayacak şekilde skleraya sütüre edilir. Plak, tümör apeksine ortalama 80-100 Gy arasında bir doz verecek kadar süre göz üzerinde tutulmaktadır. Bu süre tümörün kalınlığına ve radyoaktif plağın aktivitesine göre değişiklik göstermekle birlikte genellikle birkaç günlük süreyi kapsar. Quivey ve ark. I¹²⁵ plak brakiterapisi ile tedavi edilen uvea melanomu hastalarında, apekse uygulanan radyasyon dozunun düşük olmasının nüks gelişmesi ile korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.⁹⁴ Ameliyat sonrası, hastanın radyasyon güvenliği açısından gerekli kriterleri taşıyan bir ortamda kalması sağlanır. İkinci bir ameliyatla, göz üzerine konulan plak sütürler kesilerek uzaklaştırılır. İlk ameliyatta kas serbestleştirildiyse tekrar orijinal insersiyon bölgesine sütüre edilir.

Brakiterapide görülebilen komplikasyonlar kuru göz, katarakt, glokom, vitreus hemorajisi, eksudatif retina dekolmanı, üveit, sklera nekrozu, radyasyon retinopatisi ve optik nöropatidir. Brakiterapiye bağlı komplikasyonlar operasyon sonrası günler içinde gelişen erken komplikasyonlar ve aylar-yıllar içinde gelişen geç komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır. Erken dönemde gelişen komplikasyonlar nadirdir. Bunlar akut eksudatif retina dekolmanı, regmatojen retina dekolmanı, enfeksiyon, tümör içine veya vitreus içine kanama, gözde iritasyon ve diplopidir. Akut eksudatif retina dekolmanı, radyoaktivitesi yüksek plaklarda daha sık görülür. Büyük bir kısmı kendiliğinden düzelir. Regmatojen retina dekolmanı, plağın yerleştirilmesi sırasında derin geçilen sütürün retinada oluşturduğu yırtık nedeniyle meydana gelir. Diplopi sıklıkla plak yerleştirilirken kas disinsersiyonu yapılan olgularda görülür. Geç dönemde meydana gelen komplikasyonlar daha sıktır. Geç komplikasyonlar genellikle 1. yıldan sonra (sıklıkla 18. ayda) oluşur. Bunlar katarakt, iris neovaskülarizasyonu/neovasküler glokom, tümörde lizise bağlı göz içi basıncı artışı, vitreus içi kanama, radyasyon retinopatisi, radyasyon makülopatisi, optik nöropati (radyasyon papillopatisi), persistan retina dekolmanı, tümöre bağlı lipid eksudasyonu ve sklera nekrozu olarak sayılabilir.^{85,86,95-102} Bu komplikasyonların birçoğu tümör tarafından tutulmayan göz dokularının maruz kaldığı radyasyon hasarına bağlıdır. Brakiterapi sonrası en sık ve en erken görülen komplikasyon radyasyon retinopatidir.¹⁰³ Bazı yayınlarda ise en sık görülen komplikasyon katarakt olarak bildirilmiştir.^{95,96} Ön yerleşimli tümörlerde katarakt ve

neovasküler glokom sık görülürken, optik disk ve makülaya yakın arka yerleşimli tümörlerde radyasyon retinopatisi/makülopatisi/papillopatisi daha sık görülmektedir.^{85,103} Brakiterapi sonrası neovasküler glokom gelişebilir. Neovasküler glokom gelişiminde en önemli risk faktörleri büyük tümör çapı ve retina dekolmanı varlığıdır.^{84,104} Sklera nekrozu radyasyonun etkilerine bağlı kan akımının bozulmasına ve nekrotik tümör hücrelerinden lizozomal enzim salınımına bağlı olarak gelişebilir.¹⁰⁵ Retina ve optik sinir komplikasyonlarının tedavisinde anti-VEGF ajanlar, kortikosteroidler ve lazer fotokoagülasyon kullanılmaktadır.

2.10.3.2 Yüklü Parçacık Radyoterapisi

Geleneksel olarak kullanılan iyonize edici X veya Gamma ışınları yerine, enerji verici olarak yüklü proton, helyum, karbon, neon veya diğer yüklü partiküllerin kullanıldığı dışsal radyoterapi metodudur. Bu moleküller maksimum etkilerini hızlarını kaybettikleri andaki dokuda gösterirler ve belirli bir alanda yüksek doz radyasyon yayarlar. Buna Bragg etkisi denir.¹⁰⁶ Partiküllerin başlangıç enerjileri ne derinlikte Bragg etkisini ortaya çıkaracaklarını belirler. Bu teknik ile tüm tümörün homojen dozda ışınlanması ve çevre dokuların görece radyoaktiviteden korunmaları sağlanır. 28 mm çap ve 14 mm kalınlığa kadar olan uvea melanomlarında kullanılabilir. Metastaz ve sağıkalım açısından başarı oranları plak radyoterapisi ile benzerdir.¹⁰⁷

2.10.3.3 Stereotaktik radyoterapi

Foton ışınları kullanılarak tümöre tek seferde veya bölünmüş seanslarda (fraksiyone), yüksek doz radyasyon (45-70 Gy) uygulanır. İşlem öncesi MRG veya BT ile tümör yerleşimi belirlenir. Proton ışın tedavisine göre teorik olarak çevre dokuların radyasyon maruziyeti daha fazla olmakla birlikte, maliyet avantajı ve işlem öncesi cerrahi işaretleme gerektirmeme avantajları vardır. “Cyber Knife”, “Gamma knife” bu işlem için üretilmiş ve iyi bilinen cihazların özel isimleridir. Stereotaktik radyoterapinin uvea melanomu tedavisinde uzun dönem sonuçları ile ilgili çok fazla çalışma olmamakla birlikte, sonuçlar açısından diğer radyoterapi teknikleri ile kıyaslanabilir düzeydedir.^{108,109}

2.10.4 Transpupiller Termoterapi ve Fotodinamik Terapi

Transpupiller termoterapi 810 nm kızılötesi dalga boyunda lazer ışınlarının dilate pupilladan tümör yüzeyine iletildiği bir diod lazer sistemidir. Doku penetrasyonu 4 mm kadardır ve bu nedenle sadece küçük koroid melanomlarında etkili bir yöntemdir.¹¹⁰ Tümör sıcaklığını 45-60 derecelere çıkarıp tümör ilişkili damar ağında obliterasyona ve dolayısıyla tümör nekrozuna yol açarak etki gösterir. Pigmente tümörlerde daha etkilidir. Çevre dokuya

harabiyet etkisinin sınırlı olması, ayaktan hastada uygulanabilir olması, direk etki göstermesi gibi avantajları mevcuttur. Retinal traksiyon, retinal ven ve arter oklüzyonları, kistoid maküla ödemi, epiretinal membran gelişimi, vitreus hemorajisi, optik atrofi, katarakt gibi komplikasyonlar gelişebilir. Maküler veya jukstapapiller bölge haricindeki, düşük malignite riski taşıyan küçük melanositik lezyonlarda primer tedavi metodu olarak da uygulanabilir.⁴³

Fotodinamik tedavi, ışıkla aktive olan boyar madde Verteporfin'in damar içinde uygun dalga boyundaki ışıkla aktive edilmesi sonucu endotel hasarına yol açması ve vasküler oklüzyon ve hücre düzeyinde toksik etkilerle lokalize doku hasarı yapmasına dayanan bir tedavi yöntemidir. Arka kutbu tutan amelanotik tümörlerde vizyon düşüşüne yol açmadan tümörde regresyon sağladığı gösterilmiştir.¹¹¹ Ancak tümör tahribatının sağlanması ve uzun dönem sonuçları ile ilgili veriler yeterli değildir.

2.10.5 Lokal Tümör Rezeksiyonu

Göz korunmasının sağlandığı alternatif cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur, ancak bunlar teknik olarak zor ve de maliyetlidir. Genellikle, vitreus hemorajisi, regmatojenöz retina dekolmanı, proliferatif vitreoretinopati gibi ciddi post operatif komplikasyonlara yol açarlar.¹¹² Sklera yolu ile ulaşılan ve tümörün en-blok çıkarıldığı “ekzorezeaksiyon” veya vitrektomi yolu ile tümörün çıkarıldığı “endorezeaksiyon” teknikleri mevcuttur. Ekzorezeaksiyon tam kat tümör rezeksiyonu (sklera, koroid tümörü ve retina) ile birlikte skleral yama uygulaması şeklinde veya parsiyel lameller sklera-uvektomi (PLSU) şeklinde uygulanabilir^{13,14} Modern radyoterapi tekniklerinin tümörün lokal kontrolündeki yüksek başarısı, kabul edilebilir yan etki profili ve daha kolay uygulanabilmesi sebebiyle günümüzde lokal tümör rezeksiyonuna olan ilgi oldukça azalmıştır. İnternal veya eksternal tümör rezeksiyonu uygulayan cerrahlar da tümör nüksünü azaltmak amacı ile adjuvan tedavi olarak plak brakiterapi veya yüklü partikül radyoterapisini sıklıkla kullanmaktadır. Radyoterapi ile tedavi edilen gözlerde tedavi sonrası sonrasında tümörden yayılan toksik ürünlere bağlı gelişen, şiddetli enflamasyon, retinal ödem, arka sineşi, neovasküler glokom gibi komplikasyonların görüldüğü tablo “toksik tümör sendromu” olarak isimlendirilir. Tümörün endorezeaksiyonu, toksik tümör sendromu durumunda bir tedavi seçeneği olabilir¹¹³

2.10.6 Orbital Egzanterasyon

Geniş göz dışı yayılım gösteren tümörlerde uygulanır. Genellikle kapakların korunduğu egzanterasyon yöntemi tercih edilir.

2.10.7 Adjuvan Tedaviler

Genetik analizler ışığında metastaz riski yüksek olarak tespit edilen hastalar için metastatik hastalık gelişimini engelleyecek etkili adjuvan tedavilerin geliştirilmesi önem kazanmıştır. Buna rağmen henüz sağkalımı artırdığı veya metastaz riskini azalttığı gösterilen herhangi bir tedavi bulunamamıştır. Faz 2 ve Faz 3 çalışmaları devam eden kemoterapi, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi yöntemleri ile ilgili klinik çalışmalar devam etmektedir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Departmanı'nda 2003-2018 tarihleri arasında koroidal ve/veya siliyokoroidal uvea melanomu tanısı almış ve radyoaktif I¹²⁵ plak brakiterapisi ile tedavi edilmiş 165 hastanın 165 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Primer tedavi olarak enükleasyon veya başka bir tedavi uygulanmış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'na başvurularak onay alındı.

Çalışmaya alınan tüm hastaların dosyalarında plak yerleştirilmesi öncesine ve her vizite ait detaylı muayene bulguları mevcuttu. Her hastaya operasyon öncesi görme keskinliği değerlendirmesi, biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü, dilate fundus muayenesi rutin olarak uygulandı. Tümör boyutlarının ve yerleşiminin saptanması için her hastada binoküler oftalmoskop ile dilate fundus muayenesi yapıldı. Tümörler yerleşim, çap, kalınlık, optik diske ve foveaya olan mesafe, siliyer cisim uzanımı açısından değerlendirildi. Tümör üzeri turuncu pigment varlığı, Bruch membran rüptürü varlığı, retina dekolmanı, intraretinal, subretinal, preretinal ve vitreus içi hemorajilerin varlığı gibi durumlar not edildi. Tümöre ait tüm bu başlangıç bulguları detaylı fundus şeması çizilerek kaydedildi. Tümörün anterior sınırlarının binoküler oftalmoskop ile görülemediği durumlarda transilüminasyon tekniği ile tümörün anterior sınırları ve siliyer cisim uzanımı saptanarak kaydedildi.

Tüm vakalarda radyoaktif izotop olarak İyot¹²⁵ tercih edildi. Plaklar tümörün büyük çapını her sınırdan 2 mm aşacak büyüklükte ve tümör tepesine uygulanacak radyasyon dozu 80-100 Gy olacak şekilde kullanıldı. Plak şekli, tümör marjininin optik sinire mesafesi 2 mm'den yakın ise çentikli, 2 mm'den uzak ise yuvarlak seçildi. Plaklar radyasyon onkolojisi bölümünden kurşun kaplar içerisinde ameliyat öncesinde temin edildi. Plak tedavisi iki ayrı seans cerrahi prosedür halinde uygulandı. İlk cerrahi seansta radyoaktif plak tümör lokalizasyonuna uygun olarak episkleral yerleştirildi. Yeterli radyasyon dozunun tümöre uygulanması için belirlenmiş olan süre sonrasında (yaklaşık 4-5 gün) ikinci operasyon ile plak göz üzerinden uzaklaştırıldı. Hastalara uygulanan plak radyoterapisi ile ilgili olarak süre (saat), plak çapı ve şekli; tümörün tabanına, tepesine, optik diske ve makülaya ulaşan radyasyon dozları kaydedildi. İki operasyon arasındaki sürede hastalar yatırılarak takip edildi. Plagın gözden çıkarılması sonrası hastalar rutin olarak post operatif 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 3. ay ve sonrasında gerekli görülen tarih aralıkları ile takip edildi.

Plak radyoterapisi uygulandıktan sonraki her vizitte hastalara görme keskinliği, biyomikroskopik muayene, göz içi basıncı ölçümü ve fundus muayenesini içeren detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Beraberinde tümör boyutlarının takibi için ultrasonografik ölçümler ve maküla durumunun tespiti için OCT görüntüleri alındı. Tedavi sonrası her vizitte hastalar radyasyon retinopatisi, radyasyon makülopatisi, radyasyon papillopatisi (optik nöropati), ikincil glokom, katarakt komplikasyonları açısından değerlendirildi ve bulgular kaydedildi. Gerekli durumda hastalar FFA ile değerlendirildi. Gelişen komplikasyonların tedavisinde retinal lazer fotokoagülasyon, pars plana vitrektomi, katarakt cerrahisi, intravitreal anti-VEGF, intravitreal triamsinolon veya subtenon triamsinolon enjeksiyonu, glokom tedavisi gibi ek tedaviler uygulandı. Takiplerde tümör boyutlarında (çap veya kalınlık) oftalmoskopik veya ultrasonografik olarak saptanan herhangi bir artış nüks olarak değerlendirildi.

Non-proliferatif radyasyon retinopatisi retinada mikroanevrizma, hemoraji, eksüdasyon, ödem veya retinal damarlarda kılıflanma durumunda pozitif kabul edildi. Bu bulguların foveoladan 3 mm mesafe içerisinde saptanması durumunda radyasyon makülopatisi de eş zamanlı pozitif olarak kaydedildi. Retinal veya optik diskte neovaskülarizasyon saptanması durumunda proliferatif radyasyon retinopatisi olarak kabul edildi. Başlangıç FFA ve muayene bulguları ile komplikasyonların geliştiği zamanki bulgular kıyaslanarak diğer nedenlere bağlı retinal vasküler patolojiler dışlandı. Peripapiller eksüdasyon, hemoraji veya optik disk ödemi gelişmesi durumunda radyasyon papillopatisi olarak değerlendirildi. Tedavi başlangıcında mevcut olmayan kataraktın gelişmesi (özellikle arka subkapsüler) veya görme keskinliğini etkileyecek düzeyde progresyon gösteren katarakt varlığı radyasyona bağlı olarak değerlendirildi. İris veya açıda neovaskülarizasyon ve göz içi basıncında artışın saptandığı durum radyasyona bağlı neovasküler glokom olarak kaydedildi.

Her hastadan metastaz taraması için 6 ayda bir batın USG ve kan ALT, AST değerleri, yılda bir antero-posterior akciğer grafisi (PAAG) istendi. Bu testlerde anormallik saptanması durumunda ileri incelemeler ve onkoloji konsültasyonu istendi.

Tedavi sonrası tümör boyutlarında azalma olan ve metastaz gelişmeyen hastalar “hayatta ve hastalıktan kurtulmuş” olarak gruplandırıldı. Plak sonrası tümör kalınlığında azalma olmayan, takipte nüks saptanan veya metastaz gelişen hastalar “hayatta ve hastalık devam ediyor” olarak gruplandırıldı. Vefat eden hastalar melanom nedeni ile veya diğer nedenlere bağlı olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların dosyaları başlangıç ve son görme keskinlikleri, biyomikroskopik ve funduskopik muayene bulguları, başlangıç ve her vizitte saptanan tümör boyutları, radyoterapiye ait komplikasyonların gelişimi, metastaz gelişimi, sağkalım ve sağkalım süreleri açısından değerlendirildi.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS'in (statistical package for social sciences) 21.0 sürümü kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılım görülen ortalamaların karşılaştırılmasında Anova ve t-testi, normal dağılımın görülmediği durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasında korelasyon analizi Pearson testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizlerinde ve plak tedavisine bağlı komplikasyonların zamana bağlı gelişim riskinin hesaplanmasında Kaplan-Meier analizinden faydalandı. Kaplan Meier analiz bulguları istatistiksel anlamlılık açısından Log Rank testi ile değerlendirildi. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Departmanı'nda 2003- 2018 yılları arasında takip ve tedavisi yapılmış 165 hastanın 165 gözü retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri ve ilk muayene bulguları ile ilgili bilgiler **Tablo 4.1**'de gösterilmiştir. Buna göre, hastaların 87'si erkek (%52,7), 78'i (%47,3) kadındı. Hastaların ortalama tanı yaşı 52,9 (aralık, 11 – 83) idi. Hastaların 17'sinde (%10,3) diabetes mellitus, 44'ünde (%26,7) hipertansiyon mevcuttu. Hastaların 70'inde (%42,4) sağ göz tutulumu, 95'inde (%57,6) sol göz tutulumu görüldü. Hastaların ortalama takip süresi 50,2 ($\pm 37,6$) (aralık, 6 – 163 ay) idi. Tanı anında hastaların görme keskinliği seviyesi ondalık eşele göre 29 hastada (%17,6) 0,1'in altında, 44 hastada (%26,7) 0,1 – 0,4 arasında, 92 hastada (%55,8) 0,5'e eşit veya daha iyi düzeydeydi. Ortalama görme keskinliği 0,56 logMAR'dı. Tanı anında 5 hastada (%3) glokom mevcuttu. Hastaların ortalama göz içi basınçları 14,4 ($\pm 2,4$) mm Hg'dı. Hastaların 18'inde (%10,9) katarakt mevcut olup, 6 hasta (%3,6) psö dofakitti.

Tanı anında tümör özellikleri **Tablo 4.2**'de sunulmuştur. Çalışmamızdaki hastaların 133'ünde (%80,6) sadece koroidal, 32'sinde (%19,4) siliyokoroidal melanom mevcuttu. Hastaların hiçbirinde tanı anında lenf nodu pozitifliği veya metastaz yoktu. Tümörün ön arka yerleşimine göre bakıldığında 82'si (%49,6) ekvator anteriorunda, 83'ü (%50,3) ekvator posteriorunda yerleşimliydi. Hastaların AJCC sınıflamasına göre evreleri, tanı anında lenf nodu pozitifliği ve metastazları olmadığından çoğunlukla düşük evrelerdeydi. Hastaların tanı anında 34'ü (%20,6) evre 1, 55'i (%33,3) evre 2a, 56'sı (%33,9) evre 2b, 18'i (%10,9) evre 3a, 2'si (%1,2) evre 3b idi. T sınıflamasına göre hastaların 35'i (%21,2) T1, 67'si (%40,6) T2, 60'ı (%36,4) T3, 3'ü (%1,8) T4 sınıfındaydı. Hastalarda melanomun taban çapı ortalama $11,66 \pm 3,11$ mm (aralık, 4 – 18 mm) idi. Tümör kalınlığı ortalama $6,19 \pm 2,37$ mm (aralık, 1,9 – 13 mm) idi. COMS sınıflamasına göre bakıldığında tümörlerin büyük kısmı orta boyutta (%87,8), 8'i (%4,8) küçük, 12'si (%7,2) de büyük boyuttaydı.

Tanı anında tümörlerin TNM ve COMS sınıflamalarına göre dağılımı **Tablo 4.3**'te gösterilmiştir.

Demografik ve Klinik Özellikler	Sayı (%)
Ortalama Tanı Yaşı	
• <50	67 (40,6)
• 50 – 69	77 (46,7)
• ≥ 70	21 (12,7)
• Ortalama (alt-üst sınır)	52,9 ±14,3 (11-83)
Cinsiyet	
• Kadın	78 (%47,3)
• Erkek	87 (%52,7)
Diabetes Mellitus	
• Var	17 (%10,3)
• Yok	148 (%89,7)
Hipertansiyon	
• Var	44 (%26,7)
• Yok	121 (%73,3)
Etkilenen Göz	
• Sağ	70 (%42,4)
• Sol	95 (%57,6)
Ortalama Takip Süresi (ay)	
• 6 – 24 ay	49 (%29,7)
• 25 – 59 ay	61 (%37,0)
• ≥60 ay	55 (%33,3)
• Ortalama (alt-üst sınır)	50,2 (± 37,6) (6 - 163)
Tanı anı görme keskinliği düzeyi	
• < 0,1	29 (%17,6)
• 0,1 - 0,4	44 (%26,7)
• ≥ 0,5	92 (%55,8)
• logMAR (ortalama, alt-üst sınır)	0,56 (±0,69) (0 - 2,6)
Glokom	
• Var	5 (%3,0)
• Yok	160 (%97,0)
Göz içi Basıncı (mm Hg)	
• Ortalama	14,4 (± 2,4) (9 - 22)
Ön Segment	
• Normal	141 (%85,5)
• Katarakt	18 (%10,9)
• Psödo fakik	6 (%3,6)

Tablo 4.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve İlk Muayene Bulguları

Tümör Özellikleri	Sayı (%)
Lokalizasyon	
• Koroidal	133 (%80,6)
• Siliyokoroidal	32 (%19,4)
Tümörün ön - arka yerleşimi	
• Ekvator anteriorunda	82 (49,6%)
• Ekvator posteriorunda	83 (%50,3)
Taban Çapı (mm)	
• ≤3	0 (%0)
• 3,1 – 6	12 (%7,3)
• 6,1 – 9	30 (%18,2)
• 9,1 – 12	55 (%33,3)
• 12,1 – 15	46 (%27,9)
• 15,1 – 18	20 (%12,1)
• >18	2 (%1,2)
• Ortalama (alt-üst sınır)	11,66 (±3,11) (4-18)
Tümör Kalınlığı (mm)	
• ≤3	14 (%8,5)
• 3,1 – 6	71 (%43,0)
• 6,1 – 9	61 (%37,0)
• 9,1 – 12	17 (%10,3)
• 12,1 – 15	2 (%1,2)
• Ortalama (alt-üst sınır)	6,19 (± 2,37) (1,9-13)
Lenf Nodu Yayılımı	
• NO	165 (%100)
• N1	0 (%0)
Metastaz (Tanı anında)	
• MO	165 (%0)
• M1	0 (%0)

Tablo 4.2. Tanı Anında Tümörlere Ait Özellikler

Hastalara uygulanmış olan plak brakiterapiye ait bilgiler **Tablo 4.4**'te gösterilmiştir. Hastalara 12 – 18 mm arasında değişen çaplarda plaklar uygulanmıştı. Hastaların yarısından fazlasında (%51,5) uygulanan plak çapı 18 mm idi. Plakların ortalama gözde kalma süresi 149,2 ±55,3 saatti. Tümör apeksine uygulanan ortalama radyasyon dozu 8411 ± 335,0 cGy, tümör tabanına 48856 ± 19916,7 cGy, makülaya 8668 ± 8301,0 cGy, optik diske 6162 ±5541,1 cGy idi.

Tümör Sınıflaması	Sayı (%)
AJCC T Sınıflaması	
• T1	35 (%21,2)
• T2	67 (%40,6)
• T3	60 (%36,4)
• T4	3 (%1,8)
AJCC Sınıflaması (Evre)	
• I	34 (%20,6)
• IIa	55 (%33,3)
• IIb	56 (%33,9)
• IIIa	18 (%10,9)
• IIIb	2 (%1,2)
• IIIc	0 (%0)
• IV	0 (%0)
COMS sınıflaması	
• Küçük	8 (%4,8)
• Orta	145 (%87,8)
• Büyük	12 (%7,2)

Tablo 4.3. Tümörlerin AJCC ve COMS Sınıflamalarına Göre Dağılımı

Takiplerde gelişen komplikasyonlardan katarakt, neovasküler glokom, proliferatif ve non-proliferatif radyasyon retinopatisi, radyasyon papillopatisi ve radyasyon makülopatisi ile ilgili bilgiler **Tablo4.5**'te sunulmuştur. Takip süresi boyunca 64 (%38,8) hastada katarakt gelişmiş olup, ortalama ortaya çıkış süresi 29,3 ($\pm$ 16,2) aydı. 17 (%10,3) hastada neovasküler glokom gelişmiş olup, ortalama meydana geliş süresi 19,7 ($\pm$ 8,2) aydı. 98 (%59,3) hastada non-proliferatif radyasyon retinopatisi gelişmiş olup, ortalama gelişme süresi 17,2 ($\pm$ 12,8) aydı. 7 (%4,2) hastada proliferatif radyasyon retinopatisi gelişti ve ortalama görülme süresi 43,5 ($\pm$ 25,0) aydı. 91 (%55,2) hastada radyasyon makülopatisi gelişmişti ve ortalama görülme süresi 20,4 ($\pm$ 17,4) aydı. 44 (%26,7) hastada radyasyon papillopatisi gelişti ve ortalama görülme süresi 29,1 ($\pm$ 16,5) aydı.

Komplikasyonların gelişim zamanı dikkate alınarak Kaplan Meier analizi uygulandı. 1, 2 ve 5. yıllar için komplikasyonun görüldüğü hasta sayısı ve görülme riski yüzdesi **Tablo 4.6**'da verildiği gibidir. Tabloda da görüldüğü üzere 1. yıl sonuna kadar toplam 2 hasta, 2. yıl sonuna kadar toplam 5 hasta ve 5. yıl sonunda 8 hastaya enükleasyon uygulanmıştır. Buna göre 5. yıl sonunda brakiterapi ile tedavi edilen hastalarımızda enükleasyon riski yüzde 7'dir.

Plak Tedavisi ile İlgili Özellikler	Sayı (%)
Çap	
• 12mm	2 (%1,2)
• 14mm	13 (%7,9)
• 16mm	32 (%19,4)
• 18mm	85 (%51,5)
• 20mm	25 (%15,2)
Süresi (saat)	
• Median (alt-üst sınır)	149,2 (± 55,3) (64 - 313)
Radyasyon Dozu	Median Doz (cGy)
• Tümör Apeksi (alt-üst sınır)	8411 (± 335,0) (7799 – 9496)
• Tümör Tabanı (alt-üst sınır)	48856 (± 19916,7) (18172 – 140494)
• Fovea (alt-üst sınır)	8668 (± 8301,0) (739 – 53015)
• Optik disk (alt-üst sınır)	6162 (± 5541,1) (626 – 46852)

Tablo 4.4. Radyoaktif Plak Tedavisi ile İlgili Bilgiler

Komplikasyonlar	Sayı (%)	Ortalama Gelişme Süresi (ay) (alt-üst sınır)
Katarakt	64 (%38,8)	29,3 (± 16,2) (1 – 72)
Neovasküler Glokom	17 (%10,3)	19,7 (± 8,2) (7 – 35)
Radyasyon Retinopatisi (Non-proliferatif)	98 (%59,3)	17,2 (± 12,8) (1 – 68)
Radyasyon Retinopatisi (Proliferatif)	7 (%4,2)	44,0 (± 24,2) (4 – 67)
Radyasyon Makülopatisi	91 (%55,2)	20,4 (± 17,4) (1 – 123)
Radyasyon Papillopatisi	44 (%26,7)	29,1 (± 16,5) (6 – 77)

Tablo 4.5. Uzun Dönem Komplikasyonlar ile İlgili Bilgiler

Tedavi sonunda hastaların son vizitlerindeki bulgularına göre, son görme düzeyleri, enükleasyon yapıp yapılmadığı ve yapıldıysa sebebi, metastaz olup olmadığı ve sağkalım durumları ile ilgili bilgiler **Tablo 4.7**'de sunulmuştur. Ondalık eşele göre 91 (%55,2) hastada son görme düzeyi Dünya Sağlık Örgütü tarafından ciddi görme kaybı olarak değerlendirilen 0,1'in altında kalmıştı. 24 (%14,5) hasta 0,1 - 0,4 arasında; 50 (%30,3) hasta da 0,5 ve üzeri görme keskinliği düzeyine sahipti. Son görme keskinlikleri ortalaması logMAR değeri olarak 1,27 (±1,01) idi. Başlangıç görme düzeyi 0,1 – 0,4 arasında olan hastalarda anlamlı görme

%25'inde korunabilirken, 0,5 ve üzeri görme düzeyindeki hastalarda bu oran %64,1 idi. Başlangıç görme keskinliğinin 0,5 ve üzeri olması son muayenede 0,1 ve üzeri görme elde etmede istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,001$)

	Olay Sayısı / Risk Altındaki Sayı (%)		
	1. yıl	2. yıl	5. yıl
Komplikasyonlar			
Retinopati, non-proliferatif	43 / 100 (29)	77 / 58 (54)	96 / 15 (73)
Retinopati, proliferatif	1 / 138 (0,5)	2 / 116 (1)	5 / 55 (6)
Makülopati	34 / 108 (23)	69 / 65 (49)	89 / 16 (71)
Papillopati	8 / 129 (5)	19 / 97 (5)	42 / 30 (41)
Glokom	3 / 134 (2)	11 / 107 (8)	17 / 49 (14)
Katarakt	9 / 130 (6)	28 / 93 (21)	59 / 24 (55)
Enükleasyon	2 / 136 (1)	5 / 113 (4)	8 / 54 (7)

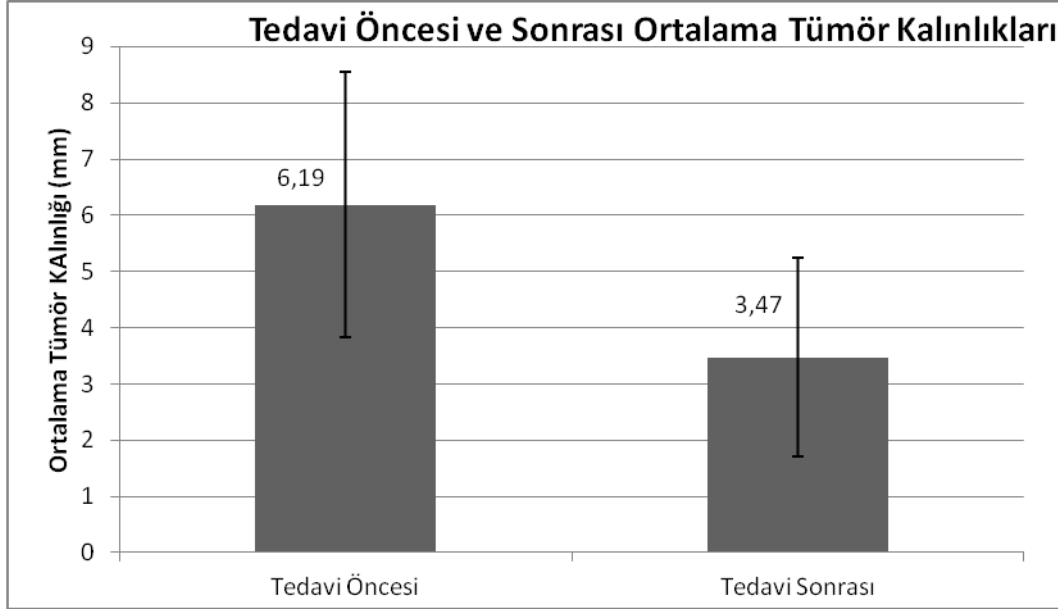
Tablo 4.6. Komplikasyonların Yıllara Göre Gelişim Yüzdeleri ve Sayıları

Görme keskinliğinde azalmaya neden olabilecek faktörlerden yaş, diyabet, hipertansiyon, foveaya ve papillaya ulaşan radyasyon dozları incelendi. LogMAR görme keskinliğindeki düşüş ile yaş arasında anlamlı ilişki (korelasyon) görülmedi. ($r = -0,004$; $p=0,957$). Hipertansiyon veya diyabet varlığı görme keskinliğinde azalma ile ilişkili bulunmadı. (sırasıyla $p=0,519$ ve $p=0,348$). Foveaya ve papillaya uygulanan radyasyon dozundaki yükseklik ile görme keskinliğinde azalma negatif korele bulundu (sırasıyla $r = -0,225$, $p=0,007$; $r = -0,331$, $p<0,001$). Tümörün optik diske olan mesafesi görme keskinliğinde düşüş ile negatif olarak korele bulunurken ($r = -0,205$, $p=0,01$) tümörün foveaya olan mesafesi korele bulunmadı ($r = -0,11$ $p=0,16$).

Tedavi öncesi ve sonrasındaki tümör kalınlıklarındaki değişimi gösteren grafik **Şekil 4.1**'de görülmektedir.

Takip boyunca sekonder enükleasyon tedavisi uygulanan toplam 8 (%4,8) hasta vardı. Bunlarda enükleasyon sebebi 4 hastada neovasküler glokom, 2 hastada tümör nüksü, 2

hastada da eksudatif retina dekolmanı idi. Enükleasyona kadar geçen süre ortalama $21,6 \pm 14,6$ ay (aralık, 5-50 ay) idi.



Şekil 4.1 Tedavi Öncesi ve Sonrası Ortalama Tümör Kalınlıkları

Takiplerde 25 (%15,2) hastada metastaz gelişti. 22 hastada karaciğer metastazı gelişmiş olup, 7'sinde karaciğer ile birlikte başka organ metastazı (kemik, beyin, akciğer, deri, lenf nodu olmak üzere) mevcuttu. Metastatik tutulum görülen organlar içinde karaciğer %88 oranla (22 hastada) en sık tutulan organdı. Karaciğer dışında sırasıyla en sık tutulum %28 oranla (7 hastada) akciğer, %20 oranla (5 hastada) kemik, %16 oranla (4 hastada) beyin, %12 oranla (3 hastada) lenf nodu idi.

Hastaların sağkalım durumlarına göre bakıldığında, hayatta olan 143 hasta (%86,6), vefat eden 22 hasta (%13,3) vardı. Hayatta olan ve hastalığı devam eden 5 hastanın (%3,0) tamamı metastatik hastalık nedeni ile tedavi altındaydı. Hayatta olan ve hastalıktan kurtulmuş olarak değerlendirdiğimiz 139 hastada (%84,2) primer tümörün tedavisi brakiterapi ile başarılı olarak yapılmış, tümör kalınlığında azalma saptanmış ve metastatik hastalık açısından tetkikleri temiz olarak takip edilen hastalardı. Melanom nedeni ile hayatını kaybetmiş olarak değerlendirilen 20 (%12,1) hastanın tamamında ölüm nedeni karaciğer veya diğer organlara olan metastatik hastalıktı.

Takip ve Tedavi Bulguları	Sayı (%)
Son Görme Keskinliği	
• < 0,1	91 (%55,2)
• 0,1 - 0,4	24 (%14,5)
• ≥ 0,5	50 (%30,3)
• LogMAR (ortalama, alt-üst sınır)	1,27 (± 1,01) (0-2,9)
Son muayenede tümör kalınlığı (mm)	
• Median (alt – üst sınır)	3,47 (± 1,77) (0,3 - 9,8)
Enükleasyon	
• Evet	8 (%4,8)
• Hayır	157 (%95,2)
Enükleasyon Sebebi	
• Neovasküler Glokom	4 (%2,4)
• Tümör Nüksü	2 (%1,2)
• Eksudatif Retina Dekolmanı	2 (%1,2)
Enükleasyona kadar geçen süre (ay)	
• Median (en alt – üst)	21,6 (± 14,6) (5-50)
Metastaz*	
• Var	25 (%15,2)
○ Karaciğer	22 (%88,0)
○ Akciğer	7 (%28,0)
○ Kemik	5 (%20,0)
○ Beyin	4 (%16,0)
○ Lenf Nodu	3 (%12,0)
Hastanın Son Durumu	
• Hayatta – (hastalık devam ediyor)	5 (%3,0)
• Hayatta – (hastalıktan kurtulmuş)	138 (%83,6)
• Vefat etmiş (melanom nedeni ile)	20 (%12,1)
• Vefat Etmiş (melanom dışı neden ile)	2 (%1,2)

Tablo 4.7. Hastaların Tedavi Sonrası Durumlarına İlişkin Bilgiler

*Çoklu organ metastazı olan hastalarda her organ tutulumu ayrı ayrı sayılmıştır.

Plak radyoterapisi sonrası takiplerde iki hastada tümörde nüks saptandı. Bu hastalardan birincisinde brakiterapi sonrası 18.ayda enükleasyon uygulandı. Hastanın patoloji raporunda 2 odakta melanom ile uyumlu nüks tümöral lezyon raporlandı. Yüzeysel skleral invazyon dışında çevre dokularda invazyon görülmedi. Hastanın enükleasyon sonrası 20. ay kontrolünde batın USG’de metastazla uyumlu hipoekoik multipl lezyonlar görüldü. Hastada

karaciğer, beyin, kemik metastazları saptandı ve hasta ilk metastaz tanısından 8 ay sonra öldü. Nüks gelişen diğer hastada brakiterapi sonrası takiplerinde fundus bakısında eski regrese melanom komşuluğunda nüks saptandı. Brakiterapi sonrası 33.ayda enükleasyon uygulandı. Operasyon esnasında tümörde 1,5 mm göz dışı yayılım olduğu görüldü. Patolojik incelemede bu alan dışında lokal dokulara invazyon saptanmadı. Enükleasyon sonrası 12.ay kontrolünde hastada USG’de karaciğer metastazı bulguları saptandı. Tanı batın MRG ve karaciğerden İİAB ile doğrulandı. Hasta enükleasyon sonrası 48.ayda, metastaz tanısı sonrası 36.ayda hayatını kaybetti.

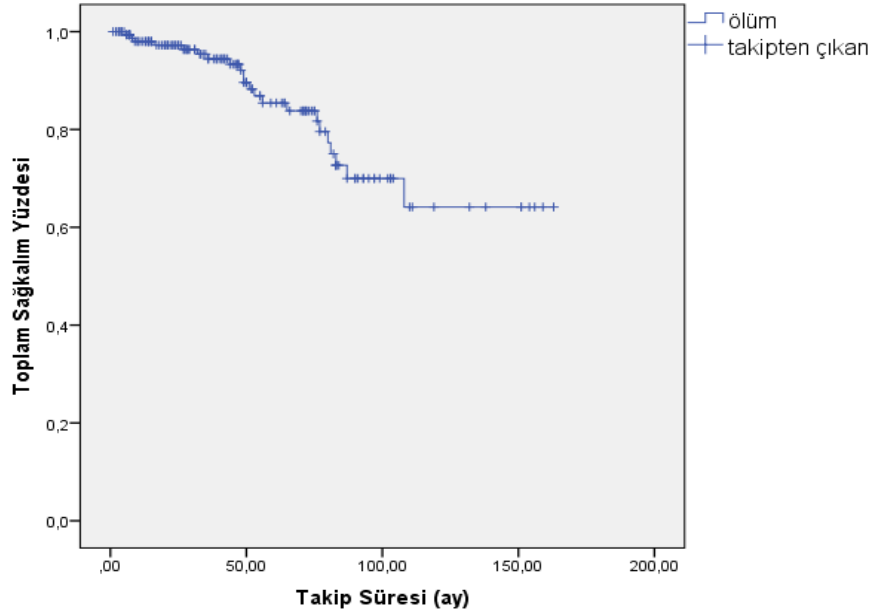
Çalışmamızdaki tüm hasta popülasyonunda tüm nedenlere bağlı ölümler için bakılan Kaplan-Meier sağkalım analizine ait grafik **Şekil 4.2**’de gösterilmiştir. Tüm hastalar için tüm nedenlere bağlı sağkalım ihtimalleri 3. yılda %94, 5. yılda %85,4 sadece hastalığa bağlı ölümler için sağkalım ihtimalleri 3. yılda %94 5. yılda %86,9’dur.

Siliyokoroid ve koroid melanomlarında hastalığa bağlı ölümler için yapılan Kaplan-Meier analizine ait sağkalım grafiği **Şekil 4.3**’de görülmektedir. Koroid melanomlarında 3. yılda sağkalım %93, 5. yılda %91’dir. Siliyokoroid melanomlarında 3. yılda sağkalım %100, 5. yılda %63 ‘tür. Koroid melanomlarındaki sağkalım siliyokoroidal melanomlara göre daha uzun olarak bulundu. (Log rank $p=0,08$) **Tablo 4.8**’de koroid melanomları ile siliyokoroid melanomlarının boyut kıyaslanmasına ait istatistikler verilmiştir. Tanı anında hem taban çapı olarak hem de kalınlık olarak siliyokoroidal melanomlar koroidal melanomlara göre anlamlı olarak daha büyük saptandı. ($p <0,001$)

COMS sınıflamasına göre (küçük, orta, büyük) yapılan grupta küçük ve büyük gruplarda sayı yetersizliği nedeni ile sağkalım analizinde gruplar arası kıyaslama yapılamadı. Küçük boyutlu tümör grubundaki 8 hastada takipte hiç ölüm yoktu ve büyük boyutlu tümör grubundaki 12 hastada da sadece 1 ölüm gerçekleşti. Orta boyutlu tümör grubundaki 145 hastanın takibinde hastalığa bağlı toplam 19 hasta hayatını kaybetti. Orta boyutlu melanomlarda hastalığa bağlı ölümler için yapılan Kaplan-Meier analizinde 3. yılda sağkalım %94, 5. yılda %86 olarak bulundu.

Tümörlerin AJCC T (boyut) sınıflamasına göre ayrılması sonrası hastalığa bağlı ölümler için yapılan Kaplan-Meier analizinde 5. yılda sağkalım oranı T2 grubu için %80, T3 grubu için %89,8’dir. Takiplerde T1 grubundaki 35 hastada hastalığa bağlı sadece 2 ölüm olması, T4 grubundaki 3 hastada ise hiç ölüm olmaması nedeni ile analiz dışı tutulmuştur. T2 ile T3 arası sağkalım oranı arasında anlamlı farklılık bulunmadı. (Log rank $p= 0,28$)

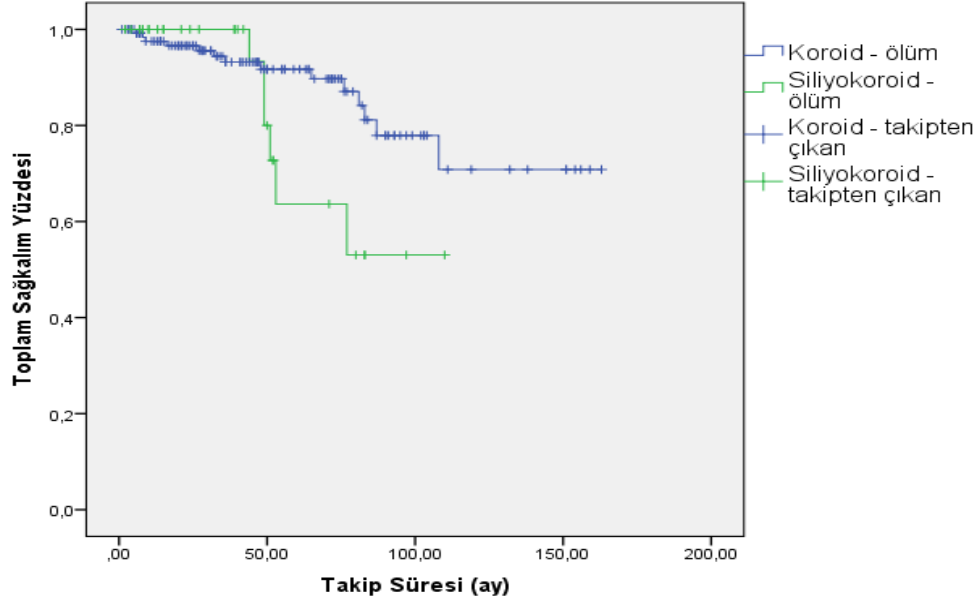
Tümörlerin T2, T3 ve COMS orta boyut olarak gruplandırılması sonrası hastalığa bağlı ölümler için Kaplan-Meier sağkalım analizi verileri **Tablo 4.9**'da özetlenmiştir.



Şekil 4.2 Tüm Nedenlere Bağlı Ölümler İçin Bakılan Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği

	Melanom Lokalizasyonu / Sayı		
	Koroid melanomu (133)	Siliyokoroid melanomu (32)	
Taban Çapı	11,1 ± 3,0	13,6 ± 2,6	p<0,001
Kalınlık	5,8 ± 2,2	7,5 ± 2,5	p<0,001

Tablo 4.8. Koroid ve Siliyokoroid Melanomları Arası Boyut Kıyaslaması



Şekil 4.3 Koroid ve Siliyokoroid Melanomlarına Ait Sağkalım Grafiği

	Ölüm Sayısı / Risk Altındaki Sayısı / Sağkalım yüzdesi (%)		
	3. yıl	5. yıl	10.yıl
Boyut			
COMS orta boyut	6 / 88 / %94	13 / 56 / %86	11 / 3 / %61*
T2 boyutu	4 / 40 / %92	8 / 23 / %80	12 / 3 / %58*
T3 boyutu	2 / 35 / %95	4 / 24 / %89	7 / 5 / %69*

Tablo 4.9 Melanoma Bağlı Ölümler Açısından Sağkalım Analizi Sonuçları

*Risk altındaki hasta sayıları düşük olduğu için bu oranlar güvenilir değildir.

5. TARTIŞMA

İstanbul Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.D. Oküler Onkoloji birimi ülkemiz ve komşu ülkelerden uvea melanomu hastalarının refere edildiği üçüncü basamak bir merkezdir. Kliniğimizde 2003 yılından beri uvea melanomlarının tedavisinde tümör boyutu ve yerleşimine göre uygun görülen hastalarda radyoaktif plak brakiterapisi uygulanmaktadır. Bu çalışmada, 2003 – 2018 yılları arasında kliniğimizde İyod-125 brakiterapi ile tedavi edilmiş 165 posterior uvea melanomu hastası klinik özellikleri, tedavi sonrası komplikasyon gelişimi, görme düzeyleri, hayatta kalım ve göz korunma oranları açısından değerlendirilmiştir. Ortalama 50,2 ay takip süresinde, 25 hastada (%15,2) metastaz gelişmiş olup, metastaza bağlı ölümler açısından sağkalım oranı 5. yılda %86,9; 5. yılda göz korunma oranı %95,2 bulunmuştur. Hastaların %45'inde anlamlı görme düzeyi olan 0,1 ve üzeri görme sağlanabilmiştir.

Uvea melanomlarında ortalama görülme yaşı 55-60 yaş civarındır ve 70 yaşında pik yapar.^{21,24,25} Shields ve ark.'nın 7748 posterior uvea melanomu hastasını kapsayan kohort çalışmasında yaş ortalaması 58 (aralık, 5-99) olarak bulunmuştur.²¹ COMS çalışmasında ortalama yaş 61'dir.⁷² Bizim hasta popülasyonumuzda çalışmamızda ortalama yaş 52,9'dir. Yaş dağılımına göre baktığımızda COMS'ta 50 yaş altı hasta oranı %21, 50-69 yaş arası %53, 70 yaş ve üzeri %26'dır.⁸³ Bizim çalışmamızda 50 yaş altı hasta oranı %40,6, 50-69 yaş arası %46,7, 70 yaş ve üzeri %12,7 olup COMS'a göre daha genç bir gruptur. Shields ve ark. çalışmasında 20 yaş altı hasta oranı görülme oranı %1'dir.²¹ Bizim çalışmamızda da %1,8 (11, 18 ve 20 yaş, toplam 3 hasta) gibi yakın bir değer bulunmuştur.

Uvea melanomlarında cinsiyet dağılımı hafifçe erkeklerde daha sık olarak bildirilmektedir.^{19,20,114} Bizim çalışmamızda da erkek oranı %52,7 (87 hasta) kadın oranı %47,3 (78 hasta) idi.

Farklı merkezlerden uvea melanomunun İyod-125 brakiterapi ile tedavisi öncesi ve sonrasına ait başlangıç ve son görme keskinliği düzeyleri dağılımı **Tablo 5.2'de** gösterilmiştir. Yalnız Shields ve ark. çalışmasında vakaların %59'u İyod-125 brakiterapi ile, gerisi farklı izotoplar ile tedavi edilmiştir. Çalışmamızda 50,2 ay sonunda %45 hastanın son görme keskinliği anlamlı düzey olan 0,1 ve üzerinde kalabilmiştir.

Çalışma Adı	Takip					
	Süresi (ay)	Başlangıç Görme Düzeyi			Son Görme Düzeyi	
		< 0,1	0,1 - 0,4	≥ 0,5	< 0,1	≥ 0,1
COMS ⁵ (n=657)	36 ay	% 10	% 20	% 70	% 45 [#]	% 55
Shields ¹¹⁵ (n=1106)	60 ay	% 0	% 37	% 63	% 34*	% 66
Jensen ¹¹⁶ (n=156)	74 ay	% 8	% 27	% 65	% 56	% 44
Stack ¹¹⁷ (n=92)	35 ay	% 5	% 39	% 56	%40	%60
İTF (n=165)	50 ay	% 17	% 27	% 56	% 55	% 45

Tablo 5.2 Farklı Çalışmalardaki Başlangıç ve Son Görme Düzeylerinin Karşılaştırılması

3. yıl için Kaplan-Meier analizi verisi

*5. yıl için Kaplan-Meier analizi verisi

İyonize edici radyasyon yüksek mitotik aktivitesi olan ekvatorial lens fibrillerine hasar verebilir. Lens fibrillerinin bozulmuş organizasyonu sonucu tipik olarak görülen katarakt granüller ve vakuoller şeklindeki arka subkapsüler kataraktır.¹¹⁸ Radyasyona bağlı olarak kortikal katarakt veya mevcut nükleer sklerozda ilerleme de görülebilir.¹¹⁹ Lense ulaşan radyasyon dozu katarakt gelişiminde artmış riskle ilişkilidir.^{95,120,121} Tümör çapındaki artış da katarakt gelişimi riski ile ilişkilidir.⁹⁵ Ön yerleşimli tümörlerde brakiterapi sonrası daha yüksek oranda katarakt gelişir.¹²² Radyoterapiye bağlı katarakt gelişimi cerrahide ilave riske yol açmaz.¹²¹ COMS'a göre 5. yılda hastaların (n=532) %68'inde katarakt gelişmiştir.¹²¹ İspanya'dan Miguel ve ark. İyod-125 brakiterapi ile tedavi ettikleri 243 posterior uvea melanomu hastasının sonuçlarını bildirdikleri çalışmada ortalama 73,9 ay takip süresinde 101 hastada (%42) radyasyon kataraktı gelişmiştir, 5. yılda katarakt gelişime ihtimali %55 bulunmuştur.¹²³ Bizim çalışmamızda fakik hastalarımızın %40'ında, ortalama 29,3 (± 16,2) ayda radyasyon kataraktı gelişmiştir veya mevcut kataraktı progrese olmuştur. Çalışmamızda 5. yıl sonunda katarakt gelişme ihtimali %58 olarak hesaplanmıştır.

Radyasyon retinopatisi yavaşça ilerleyen, oklüziv bir vaskülopatidir. Proliferatif veya non-proliferatif olabilir. Radyasyon makülopatisi brakiterapi sonrası görme kaybının en sık nedenlerindendir. Yüksek radyasyon dozu ve tümör kalınlığı retinopati ve makülopati için risk faktörleridir.^{103,117} Gündüz ve ark. çoğunluğu İyod-125 brakiterapi ile tedavi edilmiş 1300 posterior uvea melanomu hastasında retinopati gelişimini inceledikleri çalışmada 5. yılda retinopati gelişime oranı %42, proliferatif retinopati gelişme oranı %8 olarak bulunmuştur.¹⁰³ Miguel ve ark. çalışmasında İyod-125 brakiterapi ile tedavi edilen 243 hastada ortalama 73,9

ay takip süresinde radyasyon retinopatisi görülme oranı %47'dir. 3. ve 5. yıl sonunda retinopati görülme ihtimali %41 ve %52'dir.¹²³ Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama 74 ay takip edilen 156 hastanın 74'ünde (%49) retinopati gelişmiştir.¹¹⁶ Bizim çalışmamızda toplam %59,3 hastada radyasyon retinopatisi, %4,2 hastada proliferatif retinopatisi gelişmiştir. Çalışmamızda radyasyon retinopatisi gelişme süresi ortalama 17,2 ($\pm$ 12,8) ay olup, 5. yıl sonunda radyasyon retinopatisi görülme ihtimali %73, proliferatif retinopati görülme ihtimali %6'dır.

Optik nöropati (papillopati) sıklıkla ciddi ve geri dönülmez görme kaybına yol açan önemli bir radyoterapi komplikasyonudur. Klinik olarak tek taraflı, ağrısız, ani görme kaybı şeklinde ortaya çıkar. Tümörün optik diske mesafesi, optik diske ulaşan radyasyon dozu, tümör boyutları optik nöropati gelişiminde risk faktörleridir.^{95,116} COMS'a göre radyasyon optik nöropati prevalansı 5. yılda %27,4'tür.¹²⁴ Miguel ve ark. çalışmasında 243 hastada 73,9 ay ortalama takip süresinde %22 oranında nöropati görülmüş olup, 5. yılda optik nöropati görülme ihtimali %21'dir.¹²³ Jensen ve ark. çalışmasında ortalama 74 ay takip edilen 156 hastanın 17'sinde (%11) optik nöropati görülmüştür.¹¹⁶ Puusaari ve ark. İyod-125 brakiterapi ile tedavi ettikleri büyük boyutlu uvea melanomu olan 96 hastanın sonuçlarına göre ise 5. yılda optik nöropati ihtimali %46 olarak bulunmuştur.⁹⁵ Bizim çalışmamızda ortalama 29,1 ayda toplam %26,7 hastada optik nöropati (papillopati) gelişimi görülmüş olup, 5.yılda papillopati görülme ihtimali %41'dir.

Brakiterapi sonrası ortaya çıkan retinal iskemi veya iris iskemisine bağlı iris damarlarında proliferasyon gelişebilir. Bu durumda rubeozis iris, açıda neovaskülarizasyon veya neovasküler glokom görülebilir. Brakiterapi ile tedavi edilen uvea melanomu hastalarında %2-33 arası oranlarda neovasküler glokom geliştiği bildirilmiştir.^{122,125,126} Ortalama gelişme süresi çalışmalarda yaklaşık 26 aydır.^{125,126} Miguel ve ark. çalışmasında ortalama 73,9 ay takip edilen 243 hastada %12 oranında neovasküler glokom gelişmiştir.¹²³ Bizim çalışmamızda, toplam 17 (%10,3) hastada, ortalama 19,7 ay süre içinde neovasküler glokom geliştiği gözlenmiştir. 5. yıl sonunda neovasküler glokom gelişme ihtimali %14 olarak hesaplanmıştır.

Nüks, brakiterapi sonrası takiplerde tümör boyutlarında artış saptanması durumudur. Nüks gelişimi metastaz riskinde artış ile ilişkilidir.^{91,92} COMS'a göre en az 5 yıl takipte kalan 411 hastada 57 nüks görülmüştür ve 5. yıl sonunda nüks görülme riski %10,3'tür.⁹¹ Jensen ve ark. çalışmasında 74 ay takip edilen 156 hastanın 12'sinde (%8) nüks görülmüş olup, 5. yılda

nüks görülme ihtimali %92'dir.¹¹⁶ Miguel ve ark. çalışmasında 13 hastada (%5,3) nüks görülmüş olup, 5. yılda nüks görülme ihtimali %94'tür.¹²³ Vonk ve ark. çalışmasında COMS'a göre orta boyutlu 116 uvea melanomu ortalama 31,5 ay takip edilmiştir. Bu çalışmada 5. yılda lokal kontrolde başarı ihtimali %95,3'tir. Bizim çalışmamızda ortalama 50,2 aylık takip süresinde 2 hastada (%1,2) nüks saptanır. Nüks gelişen iki hastaya da enükleasyon uygulanmıştır.

Gözün enükleasyondan korunması brakiterapinin avantajlarından biridir. COMS 18 nolu raporda 5. yılda enükleasyon oranı %12,5 olarak bildirilmiştir. Bunların %43'ü radyasyon komplikasyonlarına bağlı %57'si tümör nüksü nedeni ile yapılmıştır.⁸³ Miguel ve ark. çalışmasında 30 hastaya (%12,3) enükleasyon uygulanmış olup, 5. yılda göz korunma ihtimali %89'dur.¹²⁷ Enükleasyon nedeni 13 hastada nüks (%43) 17 hastada (%57) radyasyon yan etkileridir.¹²⁷ Jensen ve ark. çalışmasında ortalama 74 ay takip edilen 156 hastanın 6'sına (%4) enükleasyon uygulanmıştır. Bunların 5'i ağırlı göz ve neovasküler glokom nedeni ile, 1 tanesi nüks nedeniyledir.¹¹⁶ Vonk ve ark. çalışmasında 5. yılda göz korunma ihtimali %90,2 olarak hesaplanmıştır.¹²⁸ Bizim çalışmamızda 50,2 ay ortalama takip süresinde toplam 8 hastaya (%5) enükleasyon uygulanmış olup 5. yıl sonunda enükleasyon ihtimali %4 olarak hesaplanmıştır. Bunlardan 4'ü glokom, 2'si retina dekolmanı diğer 2'si ise tümör nüksü nedeni ile enükle edilmiştir. Çalışmamızda enükleasyon sebebi olarak tümör nüksü literatüre göre daha düşük oranda bulunmuştur.

Uvea melanomlarında tümörün agresif tedavisine rağmen hastaların %50'sinde metastatik hastalık gelişir.² Metastaz gelişimi halinde prognoz kötüdür ve 1. yıl sonunda sağkalım ihtimali %10-20'dir.^{3,4} Shields ve ark.'nın 7354 posterior uvea melanomu hastasını inceledikleri kohort çalışmasında, metastaz gelişme riski 5. yıl sonunda %15,2, 10. yıl sonunda %25,4 olarak bulunmuştur.²¹ Orta ve büyük boy toplam 2320 uvea melanomu hastasına ait sonuçların bildirildiği COMS'un 26 nolu raporunda 5 ve 10. yıllarda metastaz görülme ihtimali sırasıyla %25 ve %34'tür.³ Büyük taban çapının veya kalınlığın metastaz gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir.³ Jensen ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama 74 ay takip edilen 156 hastanın 27'sinde (%17) metastaz gelişmiştir. 5 yıl sonunda metastazsız yaşam ihtimali %91 bulunmuştur.¹¹⁶ Bizim çalışmamızda, ortalama 50,2 ay takip ettiğimiz 165 hastadan takip süresi içinde 25'inde (%15,2) metastaz gelişmiştir. Metastatik hastalık gelişimi açısından bizim verilerimiz Shields ve arkadaşlarının geniş kohort serisi ile benzer oranlarda, COMS'un 5. yıl verilerine göre daha düşük orandadır.

İyod-125 brakiterapi uygulanan orta boyutlu melanom hastalarının sağkalım sonuçlarının incelendiği COMS'un 28 nolu raporuna göre hastalığa bağlı ölüm ihtimali 5. ve 10. yıllar için sırasıyla %10, %18'dir.⁶ İleri yaş ve tümör taban çapı genişliği sağkalım açısından risk faktörleri olarak bulunmuştur.⁶ Miguel ve ark. çalışmasında 73,9 aylık takipte toplam ölüm sayısı 26 (%10,4) olup bunların 13'ü (%46,4) melanomla ilişkilidir. 3, 5 ve 10. yıllar için melanoma spesifik sağkalım ihtimali sırasıyla %98, %96 ve %92'dir.¹²⁷ Jensen ve ark. çalışmasında 42 hasta ölmüştür (%27). Ölenlerin 23'ü (%54,7) melanoma bağlı nedenlerledir. Melanoma spesifik sağkalım oranları 5. ve 10. yıllarda sırasıyla %91 ve %79'dur.¹¹⁶ Bizim çalışmamızda hastalığa bağlı ölümler için sağkalım ihtimali 3. yılda %94,5 5. yılda %86,9 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, kliniğimizde, son 15 yıl boyunca, koroid ve siliyokoroid melanomu nedeniyle iyod-125 plak radyoterapisi uyguladığımız olguların yarısından biraz daha fazlasında radyasyon retinopatisi, yaklaşık olarak dörtte birinde radyasyon papillopatisi gelişmiştir. Uvea melanomlarının tedavisinde altın standard olan ve kliniğimizde rutin olarak uygulanan plak brakiterapi ile olguların yaklaşık olarak yarısında 0.1 ve üzerinde fonksiyonel görme, %95,2'inde göz korunması ve 5. yılda %86,9 oranında hayat korunması sağlanmıştır. Bu oranların gelişmiş ülkeler ile kıyaslandığında literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

6. REFERANSLAR

1. Aronow ME, Topham AK, Singh AD: Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol* 4:145-151, 2018
2. Kujala E, Makitie T, Kivela T: Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:4651-9, 2003
3. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al: Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol* 123:1639-43, 2005
4. Spagnolo F, Caltabiano G, Queirolo P: Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev* 38:549-53, 2012
5. Melia BM, Abramson DH, Albert DM, et al: 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* 108:348-66, 2001
6. Collaborative Ocular Melanoma Study G: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: V. Twelve-year mortality rates and prognostic factors: COMS report No. 28. *Arch Ophthalmol* 124:1684-93, 2006
7. Shields JA, Shields CL: Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. *Ophthalmology* 122:414-28, 2015
8. Ferry AP: Lesions Mistaken for Malignant Melanoma of the Posterior Uvea. A Clinicopathologic Analysis of 100 Cases with Ophthalmoscopically Visible Lesions. *Arch Ophthalmol* 72:463-9, 1964
9. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 108:1268-73, 1990
10. Orellana J, McPherson AR: Xenon-arc photocoagulation of medium-sized malignant melanomas. *Ann Ophthalmol* 16:412-6, 1984
11. Shields JA, Glazer LC, Mieler WF, et al: Comparison of xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol* 109:647-55, 1990
12. Oosterhuis JA, Journee-de Korver HG, Keunen JE: Transpupillary thermotherapy: results in 50 patients with choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 116:157-62, 1998
13. Peyman GA, Juarez CP, Diamond JG, et al: Ten years experience with eye wall resection for uveal malignant melanomas. *Ophthalmology* 91:1720-5, 1984
14. Shields JA, Shields CL: Surgical approach to lamellar sclerouvectomy for posterior uveal melanomas: the 1986 Schoenberg lecture. *Ophthalmic Surg* 19:774-80, 1988
15. Moore RF: Choroidal Sarcoma Treated by the Intraocular Insertion of Radon Seeds. *Br J Ophthalmol* 14:145-52, 1930
16. Stallard HB: Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol* 50:147-55, 1966
17. Shields CL, Shields JA, Gunduz K, et al: Radiation therapy for uveal malignant melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 29:397-409, 1998
18. Finger PT, Berson A, Ng T, et al: Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: an 11-year study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54:1438-45, 2002
19. Lommatzsch PK, Werschnik C, Schuster E: Long-term follow-up of Ru-106/Rh-106 brachytherapy for posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 238:129-37, 2000
20. Chang AE, Karnell LH, Menck HR: The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade.

The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 83:1664-78, 1998

21. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al: Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol* 127:989-98, 2009
22. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al: Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology* 114:2309-15, 2007
23. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, et al: Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. *Int J Cancer* 105:117-22, 2003
24. Singh AD, Turell ME, Topham AK: Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 118:1881-5, 2011
25. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI: Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol* 99:1550-3, 2015
26. Liu YM, Li Y, Wei WB, et al: Clinical Characteristics of 582 Patients with Uveal Melanoma in China. *PLoS One* 10:e0144562, 2015
27. Sakamoto T, Sakamoto M, Yoshikawa H, et al: Histologic findings and prognosis of uveal malignant melanoma in japanese patients. *Am J Ophthalmol* 121:276-83, 1996
28. Pappo AS: Melanoma in children and adolescents. *Eur J Cancer* 39:2651-61, 2003
29. Zuidervaart W, van Nieuwpoort F, Stark M, et al: Activation of the MAPK pathway is a common event in uveal melanomas although it rarely occurs through mutation of BRAF or RAS. *Br J Cancer* 92:2032-8, 2005
30. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al: Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 457:599-602, 2009
31. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al: Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 363:2191-9, 2010
32. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, et al: Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer* 101:813-5, 2009
33. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al: Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:5230-4, 2008
34. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, et al: Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 347:1222-5, 1996
35. White VA, McNeil BK, Thiberville L, et al: Acquired homozygosity (isodisomy) of chromosome 3 during clonal evolution of a uveal melanoma: association with morphologic heterogeneity. *Genes Chromosomes Cancer* 15:138-43, 1996
36. Speicher MR, Prescher G, du Manoir S, et al: Chromosomal gains and losses in uveal melanomas detected by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 54:3817-23, 1994
37. Ewens KG, Kanetsky PA, Richards-Yutz J, et al: Genomic profile of 320 uveal melanoma cases: chromosome 8p-loss and metastatic outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:5721-9, 2013
38. Carbone M, Yang H, Pass HI, et al: BAP1 and cancer. *Nat Rev Cancer* 13:153-9, 2013
39. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, et al: Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet* 43:1018-21, 2011
40. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, et al: Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res* 64:7205-9, 2004

41. Worley LA, Onken MD, Person E, et al: Transcriptomic versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 13:1466-71, 2007
42. Landreville S, Agapova OA, Harbour JW: Emerging insights into the molecular pathogenesis of uveal melanoma. *Future Oncol* 4:629-36, 2008
43. Schachat APS, SriniVas R., ; Hinton, David R., ; Wilkinson, C.P., ; Wiedemann, Peter: *Ryan's Retina*, 2018
44. Rodriguez A, Duenas-Gonzalez A, Delgado-Pelayo S: Clinical presentation and management of uveal melanoma. *Mol Clin Oncol* 5:675-677, 2016
45. Damato EM, Damato BE: Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology* 119:1582-9, 2012
46. Demirci H, Shields CL, Shields JA, et al: Ring melanoma of the ciliary body: report on twenty-three patients. *Retina* 22:698-706; quiz 852-3, 2002
47. Weis E, Shah CP, Lajous M, et al: The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 124:54-60, 2006
48. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, et al: Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis. *Ophthalmology* 105:195-8, 1998
49. Bataille V, Sasieni P, Cuzick J, et al: Risk of ocular melanoma in relation to cutaneous and iris naevi. *Int J Cancer* 60:622-6, 1995
50. Hammer H, Olah J, Toth-Molnar E: Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 6:472-4, 1996
51. Greenstein MB, Myers CE, Meuer SM, et al: Prevalence and characteristics of choroidal nevi: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 118:2468-73, 2011
52. Sumich P, Mitchell P, Wang JJ: Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 116:645-50, 1998
53. Qiu M, Shields CL: Choroidal Nevus in the United States Adult Population: Racial Disparities and Associated Factors in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Ophthalmology* 122:2071-83, 2015
54. Singh AD, Kalyani P, Topham A: Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology* 112:1784-9, 2005
55. Mashayekhi A, Siu S, Shields CL, et al: Slow enlargement of choroidal nevi: a long-term follow-up study. *Ophthalmology* 118:382-8, 2011
56. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al: Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 127:981-7, 2009
57. Ge YR, Tian N, Lu Y, et al: Occupational cooking and risk of uveal melanoma: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 13:4927-30, 2012
58. Guenel P, Laforest L, Cyr D, et al: Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case-control study in France. *Cancer Causes Control* 12:451-9, 2001
59. Coupland SE, Lake SL, Zeschnigk M, et al: Molecular pathology of uveal melanoma. *Eye (Lond)* 27:230-42, 2013
60. Kivela T, Summanen P: Retinoinvasive malignant melanoma of the uvea. *Br J Ophthalmol* 81:691-7, 1997
61. Coupland SE, Campbell I, Damato B: Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology* 115:1778-85, 2008
62. Collaborative Ocular Melanoma Study G: Comparison of clinical, echographic, and histopathological measurements from eyes with medium-sized choroidal melanoma in the collaborative ocular melanoma study: COMS report no. 21. *Arch Ophthalmol* 121:1163-71, 2003

63. Frenkel S, Nir I, Hendler K, et al: Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 93:1042-6, 2009
64. Atmaca LS, Batioglu F, Atmaca P: Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas. *Jpn J Ophthalmol* 43:25-30, 1999
65. Frenkel S, Barzel I, Levy J, et al: Demonstrating circulation in vasculogenic mimicry patterns of uveal melanoma by confocal indocyanine green angiography. *Eye (Lond)* 22:948-52, 2008
66. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, et al: Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol* 130:850-6, 2012
67. Scott IU, Murray TG, Hughes JR: Evaluation of imaging techniques for detection of extraocular extension of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 116:897-9, 1998
68. Shields JA, Shields CL, Ehyia H, et al: Fine-needle aspiration biopsy of suspected intraocular tumors. The 1992 Urwick Lecture. *Ophthalmology* 100:1677-84, 1993
69. Char DH, Miller T: Accuracy of presumed uveal melanoma diagnosis before alternative therapy. *Br J Ophthalmol* 79:692-6, 1995
70. Singh AD, Medina CA, Singh N, et al: Fine-needle aspiration biopsy of uveal melanoma: outcomes and complications. *Br J Ophthalmol* 100:456-62, 2016
71. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, et al: Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retina* 25:767-71, 2005
72. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, II: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS Report No. 17. *Arch Ophthalmol* 119:951-65, 2001
73. Doescher J, Veit JA, Hoffmann TK: [The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual : Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery]. *HNO* 65:956-961, 2017
74. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al: American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology* 120:2066-71, 2013
75. Diener-West M, Hawkins BS, Markowitz JA, et al: A review of mortality from choroidal melanoma. II. A meta-analysis of 5-year mortality rates following enucleation, 1966 through 1988. *Arch Ophthalmol* 110:245-50, 1992
76. Kujala E, Damato B, Coupland SE, et al: Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent. *J Clin Oncol* 31:2825-31, 2013
77. Kaliki S, Shields CL, Shields JA: Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol* 63:93-102, 2015
78. Singh AD, Rennie IG, Kivela T, et al: The Zimmerman-McLean-Foster hypothesis: 25 years later. *Br J Ophthalmol* 88:962-7, 2004
79. Collaborative Ocular Melanoma Study G: Ten-year follow-up of fellow eyes of patients enrolled in Collaborative Ocular Melanoma Study randomized trials: COMS report no. 22. *Ophthalmology* 111:966-76, 2004
80. Lichter AS, Lawrence TS: Recent advances in radiation oncology. *N Engl J Med* 332:371-9, 1995
81. Kaliki S, Shields CL: Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye (Lond)* 31:241-257, 2017
82. Shields JA SC: Posterior uveal melanoma: clinical features. *Intraocular tumors. An atlas and textbook*, 2008 pp. 86-115
83. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol* 119:969-82, 2001

84. Shields CL, Naseripour M, Cater J, et al: Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (≥ 8 -mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology* 109:1838-49, 2002
85. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al: Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol* 117:170-7, 1999
86. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al: Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol* 127:579-89, 1999
87. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al: Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *Am J Ophthalmol* 130:97-102, 2000
88. Lean EK, Cohen DM, Liggett PE, et al: Episcleral radioactive plaque therapy: initial clinical experience with 56 patients. *Am J Clin Oncol* 13:185-90, 1990
89. Karlsson UL, Augsburger JJ, Shields JA, et al: Recurrence of posterior uveal melanoma after ^{60}Co episcleral plaque therapy. *Ophthalmology* 96:382-8, 1989
90. Tabandeh H, Chaudhry NA, Murray TG, et al: Intraoperative echographic localization of iodine-125 episcleral plaque for brachytherapy of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 129:199-204, 2000
91. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. *Ophthalmology* 109:2197-206, 2002
92. Vrabec TR, Augsburger JJ, Gamel JW, et al: Impact of local tumor relapse on patient survival after cobalt 60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology* 98:984-8, 1991
93. Shields CL, Cater J, Shields JA, et al: Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 120:933-40, 2002
94. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, et al: ^{125}I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time and dose factors on local control. *Cancer* 77:2356-62, 1996
95. Puusaari I, Heikkonen J, Kivela T: Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology* 111:1768-77, 2004
96. Henk JM, Whitelocke RA, Warrington AP, et al: Radiation dose to the lens and cataract formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25:815-20, 1993
97. Kiratli H, Bilgic S: Tumour-lysis-related elevation of intraocular pressure following high-dose rate brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 18:799-803, 2004
98. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al: Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 89:1494-501, 1982
99. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al: Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 89:1489-93, 1982
100. Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH: Radiation-induced optic neuropathy following brachytherapy of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 231:267-70, 1993
101. Mashayekhi A, Tuncer S, Shields CL, et al: Tumor-related lipid exudation after plaque radiotherapy of choroidal melanoma: the role of Bruch's membrane rupture. *Ophthalmology* 117:1013-23, 2010
102. Mashayekhi A, Tuncer S, Shields CL, et al: Tumor-related lipid exudation and associated tumor-related complications after plaque radiotherapy of posterior uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 23:399-409, 2013

103. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al: Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 117:609-14, 1999
104. Kivela T, Eskelin S, Makitie T, et al: Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: predictors and prognostic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:2085-93, 2001
105. Messmer E, Bornfeld N, Foerster M, et al: Histopathologic findings in eyes treated with a ruthenium plaque for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 30:391-6, 1992
106. Levin WP, Kooy H, Loeffler JS, et al: Proton beam therapy. *Br J Cancer* 93:849-54, 2005
107. Gragoudas ES: Proton beam irradiation of uveal melanomas: the first 30 years. The Weisenfeld Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:4666-73, 2006
108. Sikuade MJ, Salvi S, Rundle PA, et al: Outcomes of treatment with stereotactic radiosurgery or proton beam therapy for choroidal melanoma. *Eye (Lond)* 29:1194-8, 2015
109. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al: Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81:199-205, 2011
110. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al: Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology* 105:581-90, 1998
111. Campbell WG, Pejnovic TM: Treatment of amelanotic choroidal melanoma with photodynamic therapy. *Retina* 32:1356-62, 2012
112. Damato BE: Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 49:66-80, 2012
113. Cassoux N, Cayette S, Plancher C, et al: Choroidal melanoma: does endoresection prevent neovascular glaucoma in patient treated with proton beam irradiation? *Retina* 33:1441-7, 2013
114. Diener-West M, Hawkins BS, Moy CS, et al: Sociodemographic and clinical predictors of participation in two randomized trials: Findings from the collaborative ocular melanoma study COMS Report No. 7. *Controlled Clinical Trials* 22:526-537, 2001
115. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al: Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 118:1219-28, 2000
116. Jensen AW, Petersen IA, Kline RW, et al: Radiation complications and tumor control after I-125 plaque brachytherapy for ocular melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63:101-8, 2005
117. Stack R, Elder M, Abdelaal A, et al: New Zealand experience of I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. *Clin Exp Ophthalmol* 33:490-4, 2005
118. Cogan DG, Donaldson DD, Reese AB: Clinical and pathological characteristics of radiation cataract. *AMA Arch Ophthalmol* 47:55-70, 1952
119. Ferrufino-Ponce ZK, Henderson BA: Radiotherapy and cataract formation. *Semin Ophthalmol* 21:171-80, 2006
120. Krohn J, Monge OR, Skorpén TN, et al: Posterior uveal melanoma treated with I-125 brachytherapy or primary enucleation. *Eye (Lond)* 22:1398-403, 2008
121. Collaborative Ocular Melanoma Study G: Incidence of cataract and outcomes after cataract surgery in the first 5 years after iodine 125 brachytherapy in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 27. *Ophthalmology* 114:1363-71, 2007
122. Fontanesi J, Meyer D, Xu S, et al: Treatment of choroidal melanoma with I-125 plaque. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:619-23, 1993

123. Miguel D, de Frutos-Baraja JM, Lopez-Lara F, et al: Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on outcomes after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part II. *J Contemp Brachytherapy* 10:347-359, 2018
124. Boldt HC, Melia BM, Liu JC, et al: I-125 brachytherapy for choroidal melanoma photographic and angiographic abnormalities: the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS Report No. 30. *Ophthalmology* 116:106-115 e1, 2009
125. Quivey JM, Char DH, Phillips TL, et al: High intensity 125-iodine (125I) plaque treatment of uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:613-8, 1993
126. Detorakis ET, Engstrom RE, Jr., Wallace R, et al: Iris and anterior chamber angle neovascularization after iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 112:505-10, 2005
127. Miguel D, de Frutos-Baraja JM, Lopez-Lara F, et al: Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part I. *J Contemp Brachytherapy* 10:337-346, 2018
128. Vonk DT, Kim Y, Javid C, et al: Prescribing to tumor apex in episcleral plaque iodine-125 brachytherapy for medium-sized choroidal melanoma: A single-institutional retrospective review. *Brachytherapy* 14:726-33, 2015