

Koroid Malign Melanomları: Konservatif Tedaviler

Choroidal Malignant Melanomas: Conservative Treatments

Feride Aylin KANTARCI¹, Şengül ÖZDEK²

ÖZ

Koroid malign melanomu (KMM) yetişkinlerde en sık görülen göz içi tümördür. Tedavisinde son 20 yıla kadar ancak enükleasyon uygulanabilirken günümüzde mevcut görmeyi ve gözü koruyabilmek için lokal rezeksiyon, transpupiller termoterapi (TTT), plak radyoterapi (RT), yüklü partikül radyoterapi, gamma knife radyocerrahi tercih edilmektedir. Bu yazıda, günümüzde KMM tedavisinde etkili yeni metodların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gamma Knife radyocerrahi, koroid malign melanom, plak radyoterapi, transpupiller termoterapi, yüklü partikül radyoterapi.

ABSTRACT

Choroidal malignant melanomas (CMMs) are the most prevalent intraocular tumors in adults. Enucleation was the only available treatment for CMMs until 20 years ago, while today eye and vision sparing local resection, transpupillary thermotherapy (TTT), plaque radiotherapy (PRT), charged particle radiotherapy, and Gamma Knife radiosurgery are used. This study aims to review new methods that are currently effective in treating CMMs.

Key Words: Charged particle radiotherapy, choroidal malignant melanoma, gamma knife radiosurgery, plaque radiotherapy, transpupillary thermotherapy.

- 1- M.D., Sultangazi Lutfiye Nuri Burat Government Hospital, Eye Clinic, İstanbul/TURKEY
KANTARCI F.A., ferideaylin@gmail.com
- 2- M.D. Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, İstanbul/TURKEY
ÖZDEK S., sozdek@gazi.edu.tr

Geliş Tarihi - Received: 03.02.2012
Kabul Tarihi - Accepted: 21.03.2012
Ret-Vit 2012;20:79-87

Yazışma Adresi / Correspondence Address: M.D., Feride Aylin KANTARCI
Sultangazi Lutfiye Nuri Burat Government Hospital, Eye Clinic, İstanbul/
TURKEY
E-Mail: ferideaylin@gmail.com

KOROİDAL MALİGN MELANOM

Yetişkinde primer intraoküler malignansilerin en sık görüleni uveal traktus melanomları olup çoğunlukla koroid yerleşimli görülürken, iris melanomları daha az görülmektedir.^{1,2} En sık görüldüğü yaş 55-60 yaş arası olup beyaz ırkta daha sık görülmektedir. Koroidal melanom genellikle sporadik olarak ortaya çıkmaktadır.³ Ortalama görülme insidansı, Amerika Birleşik Devletlerinde yılda milyonda 4.9 vaka iken Avrupa'da ise milyonda 2.8 vakadır.⁴

KMM ile yapılmış en büyük çalışma olan Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS), çok merkezli randomize bir çalışmadır.³ COMS, oküler melanomları tümör çapı ve kalınlıklarını esas alarak büyüklüklerine göre küçük, orta ve büyük tümör olarak sınıflandırmıştır (Tablo).^{1,5,6}

Anterior yerleşimli KMM, arka kutup melanomlarına göre genellikle daha geç teşhis edildikleri için daha kötü prognoz taşımaktadır.¹ Büyük tümörlerin prognozu küçük tümörlere göre daha kötüdür. İleri yaş, ekstraoküler yayılım, rekürrens, metastaz varlığı kötü prognoz belirtisi olup uzun süreli yaşam beklenmez.^{1,2,6-8}

KOROİD MELANOMLARINDA TANI

KMM tanımlanmasında, binoküler indirekt oftalmoskopi yapılan muayene, ortamları berrak olan gözlerde çoğunlukla doğru teşhis koymakta yeterli olmaktadır.^{9,10}

Teşhisin netleştirilmesi ve tümör boyutlarının belirlenmesinde kullanılan ve tercih edilen en kesin metod, orbital USG'dir.^{4,10} Yapılan B mod USG, tümörün büyüklüğü (yüksekliği ve bazal çapı), genel görünümü, introküler tümörün pozisyonu hakkında bilgi verir.¹¹ B mod USG, mantar gibi koroidal kitlelerde yüksek yansımali anterior sınır, akustik boşluk, koroidal ekskavasyon ve sıklıkla orbital gölgelenmeyi gösterir. A mod USG ile koroidal tümör, solid tümör paterninde yüksek amplitüdümlü ilk ekolar ve orta-düşük amplitüdümlü iç yansıtıcılık gösterir.^{10,12} Bir patognomonik patern bulunmadığından teşhiste sınırlı bir değere sahip olan fundus floresin anjiyografi, tümörü besleyen vasküler yapı hakkında bilgi verebilir.^{10,13}

Tablo: COMS oküler melanom çap ve kalınlıklarına göre sınıflandırma.

	Kalınlık	Çap
Küçük	≤2.5 mm	≤6 mm
Orta	2.5 mm-10 mm	6 mm-16 mm
Büyük	>10 mm	>16 mm
Metastaz	N1 ya da M1	

Küçük koroidal melanomun erken tanımlanmasında şüpheli koroidal nevüslerin takip edilmesi önemlidir. Bu ayırmada faydalı olabilecek kolay ve akılda kalabilecek bir kısaltma Dr. Shields ve ark tarafından aşağıdaki şekilde yapılmıştır.^{14,15-18} TFSOM= To Find Small Ocular Melanoma (Thickness, Fluid, Symptoms, Orange pigment, Margin). Yani küçük oküler melanomu koroidal nevüsten ayırt ederek tespit etmeyi sağlayan ipuçları:

Thickness: Lezyon kalınlığının 2 mm'den fazla olması,

Fluid: Lezyonla birlikte subretinal sıvı (dekolman) olması,

Symptoms: Hastanın gözünün içinde bir yandan diğer yana giden ışık topları şeklinde semptomları olması,

Orange: Lezyon üzerinde portakal rengi pigment (lipofusin) kümelerinin bulunması,

Margin: Lezyonun sınırlarının optik disk kenarına ulaşıyor olması KMM lehinedir. Shields ve ark.,¹⁷ koroidal nevüse herhangi bir risk faktörü eşlik etmediğinde 5 yılda büyüme riski %3, bir risk faktörü bulunduğu %38, iki ve daha fazla risk faktörünün bulunması durumunda ise %50 olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle 2 ve daha fazla risk faktörünün eşlik etmesi durumunda bu lezyonun artık KMM kabul edilerek tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir.

Bu risk faktörlerinden en önemli 3'ü kalınlık, semptom ve disk kenarına yakınlık olup, üç faktör birlikteliğinde risk %69 olarak bildirilmektedir.¹⁹ Shields ve ark.,¹⁹ bu risk faktörlerine 2 tane daha faktör eklemiştir. Bunlar; ultrasonografik boşluk (hollowness), lezyon etrafında halo bulunmaması ve drusen olmamasıdır.

Günümüzde koroidal melanom ve diğer koroidal lezyonların tanısında fundus otofloresansın da (FOF) faydalı olduğu bildirilmiştir. Koroidal melanositik lezyonlarda, lipofuksin birikimi, hiperpigmentasyon, drusen ve fibröz metaplazi varlığına bağlı olarak hiper-otofloresans görüntü alınmaktadır.²⁰ İndosiyenin yeşil angiografisi; retina pigment epitel değişikliklerinin daha az işe karışımı, tümör ve koroidde yer alan damarların daha iyi görüntülenmeleri ve tümör kenarlarının daha iyi biçimde tanımlanması sayesinde floresin angiografisinden üstündür.^{10,13,21}

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Magnetik rezonans görüntüleme (MRG), ekstraskleral yayılımı ve diğer organ tutulumunu değerlendirmede tercih edilmekte ama ne tümör büyüklüğünün hesaplanmasında ne de ayırıcı tanıda USG karşısında bir üstünlüğe sahip değildir.^{10,22,23} Daha az invaziv metodlarla teşhis konulmadığında şüpheli posterior üveal melanomlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi tercih edilebilir.¹⁰

Uveal traktus lenfatik drenajdan yoksun bir vasküler yapıya sahip olduğu için tümör yayılımı başlıca lokal ya da damar yoluyla olmaktadır.^{1,24} Eğer preaurikuler veya submandibuler lenf nodu tutulumu varsa tümörün subkonjuktival yayılımı söz konusudur.^{1,25}

Sistemik metastaz genellikle hematojen yolla ve özellikle karaciğere olmakta, bazen akciğer ve kemik de tutulabilmektedir.^{1,5,26,27} KMM nadiren optik siniri ya da onun meninkslerini tutar.²¹ KMM metastazları kontralateral koroide nadiren olur.^{28,29} Genellikle çok büyük tümörlere sahip yüksek riskli hastalarda metastaz olabileceği düşünülerek sistemik tarama yapılması için onkoloji konsültasyonu istenmelidir. Hastadan karaciğer fonksiyon testleri, abdominal ve pelvik USG, akciğer grafisi gerekirse akciğer BT istenmelidir. Hastanın takip edildiği klinikte PET görüntülemenin bulunması durumunda sistemik tarama için PET görüntüleme tercih edilebilir.^{30,31}

KOROİD MELANOMLARINDA TEDAVİ

KMM tedavisinde son yıllara kadar enükleasyon tek tedavi seçeneği iken günümüzde gözün ve mevcut olan görmenin korunması için alternatif tedavi seçenekleri de tercih edilmektedir. Seçilmiş vakalarda plak ya da yüklü partikül radyoterapi veya gamma kufe radyocerrahisi uygulanabilmektedir. Küçük tümörlerde ise lokal tedavi seçenekleri olarak, kriyoterapi, lazer fotokoagülasyon, transpupiller termoterapi, lokal rezeksiyon ve daha az sıklıkla, fotodinamik tedavi, monoklonal tedavi mevcuttur.^{2,5,32-36}

COMS, üç basamaklı bir çalışma olup birinci basamakta orta büyüklükteki KMM'lerde brakiterapi ve enükleasyonun etkinliğini karşılaştırmakta, ikinci basamakta büyük tümörlerde eksternal ışın radyoterapi ile enükleasyon etkinliğini karşılaştırmakta ve en son olarak küçük tümörlerde takibi değerlendirmektedir.^{3,6,9} Küçük koroidal tümürlü hastalarda küçük lezyonların doğal gidişatını incelemek için yapılan COMS sonucunda: 2 yıllık ve 5 yıllık tahmini tümör büyüme oranı %21 ve %31 olarak bildirilmiştir. KMM'ye bağlı 5 yıllık mortalite oranının, küçük melanomlarda %1 olduğu görülmüştür.^{5,37}

Enükleasyon

son yıllara kadar üveal melanomlu hastalarda tümörden kurtulmak için genellikle tercih edilen agresif bir tedavi yöntemi olan tümör içeren gözün enükleasyonu idi.^{2,5,32-34,36,37} Lokal rekürrensi azaltmak ve tümöre bağlı mortaliteyi azaltmak için adjuvan preoperatif veya postoperatif RT verilebilmektedir. Büyük tümürlü 1003 hastada yapılan COMS sonucunda cerrahi-radyoterapi kombine tedavi ile enükleasyon arasında sağkalımda önemli bir fark olmadığı görülmüştür.^{3,38,39}

McLean ve ark.,⁶ üveal melanom nedeniyle enükleasyon uygulanan 2055 olgunun geriye dönük analizinde 10 yılda sağkalım oranı küçük tümörlerde (<11 mm) %81, orta çaplı tümörlerde (11-15 mm) %60, büyük tümörlerde (>15 mm) %35 olarak bildirilmiştir. Isager ve ark., koroid ya da silier cisim melanomu nedeniyle enükleasyon uygulanan hastaların geriye dönük analizinde melanoma bağlı ölümler 10 yılda %13, 15 yılda %6 olarak belirtilmiştir. Ayrıca çalışmada enükleasyon sonrası melanoma bağlı ölüm riski, geniş tümör bazal çapı, tümörün anterior yerleşimli olması ve histolojik non-spindle tip hücre içermesi ile arttığı bildirilmiştir.⁴⁰

Transpupiller Termoterapi

Diğer bir alternatif tedavi seçeneği olan Transpupiller Termoterapide (TTT) ise 780-880 nm arasında infrared diod laser kullanılarak tümör sıcaklığının 45-65°C olması sağlanır. Böylece tümör yapısında hücre membran hasarı, protein denatürasyonu, kromozom hasarı ve mitokondri hasarı ile tümör hücre nekrozu gerçekleşir.^{3,5,41-43} TTT uygulama sonrası koryokapiller damarlarda tamamen kapanma görülürken orta ve büyük koroidal damarlarda %25-75 kapanma görülmektedir.^{44,45} Retinokoroidal anastomoz damarı gelişimi olduğunda tümör rekürrensini görüldüğü bildirilmektedir.^{44,46} Klinik olarak TTT'den birkaç gün sonra tümör nekrozu gelişmektedir. Tümörün nekrotik bölümü USG'de artmış yansıma ile uyumludur. 3-4 ay sonra tümör yüksekliğinde azalma ya da tümör etrafında koryoretinal skar gelişimi görülmekte ve bu durum radyoterapiden daha kısa sürede gerçekleşmektedir.^{3,5,41,42} Çoğu merkezde termoterapi, posterior kutup yerleşimli, optik sinir ya da foveaya yakın büyüyen küçük melanomlarda ya da görme azalmasına neden olan subretinal sıvı varlığında arka kutupta büyüyen küçük tümörlerin tedavisinde tercih edilmektedir.^{3,5,42} Amelanotik melanomlarda ise tümör hücreleri tedaviye dirençlidir ve pigmentli tümörlerin tedavisinden %15 daha fazla güç gerektirmektedir.^{3,5,42} Bu tümörlerde TTT etkinliğini artırmak için tedaviden 30 dakika önce indosiyanın yeşil boya enjeksiyonu uygulanabilmektedir. Boyanma ile tümörde kızılötesi ışığın absorpsiyonu artmakta ve bu TTT etkinliğini arttırmaktadır.^{3,5,42,47}

Literatürde küçük koroidal tümürlü 256 göze TTT tedavisinin uygulandığı en geniş çalışma grubunda, tümör kontrol oranı %91, tümör rekürrensi ortalama 22 ay sonra %9 olarak belirtilirken, enükleasyon oranının %1 olduğu bildirilmektedir.⁴⁸ Diğer çalışmalarda tümör regresyon oranı %76-87.5 arasında değişmektedir.^{41,50} Tümör rekürrensi en yüksek oranda PAN ve arkadaşlarının⁵¹ çalışmasında bildirilirken (%45), diğer çalışmalardaki rekürrens oranları %9-24 arasında değişmektedir.^{41,49,50}

TTT başarısızlığında ana sebep olarak tümörün intraskleral yayılımı belirtilmektedir.⁵² TTT başarısızlığında, tedaviye dirençli komplikasyon varlığında, intra ya da ekstraskleral tümör yayılımında enükleasyon uygulanmakta ve bu oran Shields ve ark.,⁴⁸ çalışmasında %1, Aaberg ve ark.,⁴⁹ çalışmasında %8.8, Gündüz ve ark.,⁴¹ çalışmasında ise %12.5 olarak belirtilmektedir. Çalışmalarda tümöre bağlı moratalite oranı karaciğer metastazına bağlı olarak görülmekte ve bu oran %1-2 olarak bildirilmektedir.⁴⁸⁻⁴⁹ TTT sonrası görme keskinliği komplikasyon gelişimine, tümörün arka kutupta, fovea veya optik sinire yerleşimine bağlı olarak değişmekte ve çalışmalarda GK'nin 0.5 ve daha iyi olması %50, 0.1 ve altı ise %32 olarak belirtilmektedir.^{48,49}

Tedavi komplikasyonu olarak retinal arter veya ven dal tıkanıklıkları, vitreus hemorajisi, retina dekolmanı, vitreoretinal traksiyon, subretinal pigment dağılımı, iris atrofisi, fokal lens opasiteleri ve optik disk atrofisi görülebilir.^{41,48} Shields ve ark.,⁴⁸ çalışmasında %44 oranında retinal traksiyon, %40 retina ven dal tıkanıklığı (BRVO), %10 retina arter tıkanıklığı (BRAO), %9 maküler ödem görüldüğü bildirilirken, Gündüz ve ark.,⁴¹ çalışmasında %20 vitreus hemorajisi, %20.8 katarakt, Mashayakhi ve ark.,⁵³ 1574 hasta grubunda ve Aaberg grubunda⁴⁹ %1 yırtıklı retina dekolman oluşumu bildirilmektedir.

Plak Radyoterapi (Brakiterapi)

Gözü ve görmeyi korumak için enükleasyona alternatif olarak, tümöre yüksek doz radyasyon uygulamayı sağlayan episkleral radyonüklide plak radyoterapi, ilk olarak 1930'larda Moore tarafından radon kullanımı ile başlamış olmasına rağmen günümüzde ABD, Kanada ve İngiltere'de en sık kullanılan izotop İodin125 iken Almanya'da ruthenium 106'dır. İodin125, doku penetrasyonunun iyi olması, kaynağı uygun şekilde örtmesi, komşu oküler yapılar ve sağlık personeli için en az riske sahip olması nedeniyle sık kullanılan bir izotoptur. Brakiterapi için önce tümörün sınırları transillüminasyon yardımıyla işaretlenir. Kılavuz sütürler skleraya konur. Radyoaktif plak tümör üzerine yerleştirilir. Plak tümörün regresyonunu, tümörde yeterli radyasyon dozunu (genellikle tümör apeksinde 80-100 Gy) sağlayana kadar yerinde kalır ve sonrasında çıkarılır. Ortalama tedavi süresi yaklaşık 5-6 gündür. Radyoaktif plak yerleştirilmesi ve çıkartılması lokal anestezi ile yapılmaktadır. Hasta plak RT süresince hastanede kalıp, plağın çıkartıldığı gün taburcu edilmektedir.^{5,54}

Plak RT ile TTT kombine olarak uygulanırsa sandwich tedavi olarak adlandırılmaktadır. Brakiterapi ile istenen maksimum etkinlik tümör bazalinde görülürken, TTT'nin maksimum etkinliği tümör apeksinde görülmektedir. Tümör rekürrensini azaltmak, radyoterapinin etkinliğini artırmak ve normal doku

zararını minimale indirmek için jukstapapiller koroidal melanomlarda plak RT'e ek olarak uygulanan TTT'nin tümör kontrol oranını arttırdığı bildirilmiştir.⁵⁵ Shields ve ark.,⁵⁶ OS ve foveaya yakın yerleşimli ortalama çapı 11 mm (4-21 mm) ve kalınlığı 4 mm (2-9 mm) olan tümörlere plak RT ve TTT uygulanan 270 gözü kapsayan prospektif çalışmasında, tümör rekürrensi 2 yılda %2, 5 yılda %3 olarak belirtilirken rekürrens için risk faktörleri, tümörün makulayı kapsamaması ve difüz tümör konfigürasyonu belirtilmektedir. Radyasyon komplikasyonlarına bağlı 3 göze (%1) enükleasyon uygulanmıştır.

Radyasyona bağlı komplikasyonlar 5 yılda; makulopati %18, papillopati %38, maküler vasküler obstrüksiyon %18, vitreus hemorajisi (VH) %18, YRD %2, katarakt %6, NVG %7 olarak bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ise Ru;¹⁰⁶ TTT uygulaması sonrası 5 yılda tümör regresyonu %95, rekürrens %8, enükleasyon oranı %10, uzak metastaz %10, melanoma bağlı mortalite %2 olarak belirtilirken komplikasyon olarak en sık makülopati %51, BRVO %38, BRAO %16, katarakt %4, PVR'a bağlı traksiyonel RD %6 bildirilmiştir. Beş yılda GK'nin 0.1 ve daha iyi düzeyde olma oranının %48 olduğu bildirilmiş ve bu durum tümörün yerleşimine ve komplikasyon oranının yüksek olmasına bağlanmıştır.⁵⁵ TTT ve plak RT arasında GK'ni karşılaştıran çalışmada gruplar arasında fark izlenmemiş olup rekürrens oranının TTT'de plak RT'den daha fazla olduğu belirtilmiştir.⁵⁷

COMS, I125 plak RT ya da enükleasyon ile tedavi edilen orta çaplı melanom hastalarının 5 yıllık sağkalımlarını karşılaştırmıştır. I125 plak RT uygulanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının (%82), enükleasyon uygulanan olgulardan farklı olmadığı (%81) bildirilmiştir. Plak RT ile 5 yıl ve daha fazla gözün korunma oranının %85 olduğu rapor edilmiştir. Tedaviden 5 yıl sonra, hastaların %37'sinde görmenin 20/200'den daha iyi olduğu bildirilmiştir.^{5,38,54} COMS sonuçlarında, brakiterapi sonrası ilk 5 yılda enükleasyon oranı %12.5 (69 göz) olup, en sık neden olarak oküler ağrı bildirilmiştir.⁵⁸

Sagoo ve ark.,⁵⁹ yaptığı çalışmada, plak RT uygulanan 650 gözün 31 yıllık retrospektif analizinde tümör rekürrensi, metastaz ve melanoma bağlı ölüm oranı 5 yılda sırasıyla %14, %11 ve %4 iken 10 yılda, %21, %24 ve %9 olarak belirtilmiştir. Plak RT radyasyona bağlı komplikasyonlar zamanla ortaya çıkmaktadır.

Geç dönem anterior segment komplikasyonları arasında kuru göz, iris neovaskülarizasyonu, sekonder glokom ve katarakt yerelirken akut posterior segment ya da intraoküler radyasyon komplikasyonları ise sekonder traksiyonel retina dekolmanı ve hemorajidir (vitreus, retina ya da koroid). En sık geç posterior komplikasyon ise radyasyon retinopatisidir.

Daha az görülen komplikasyonlar ise şaşılık, skleral atrofi, kistik maküler ödem ve optik nöropatidir.^{58,60} 384 göze plak RT uygulanan bir çalışmada radyasyon makulopatisi anterior melanomlarda %7, posterior melanomlarda %41 olarak bildirilirken, artmış tümör yüksekliği (>6 mm) ve yüksek doz (>70 Gy) RT uygulanması artmış makulopati riski ile uyumlu bulunmuştur.⁶¹

Bianciotto ve ark., plak RT uygulanan 3842 hastada, 5 yılda %5.8, 10 yılda %7 ve 15 yılda %7 oranında proliferatif radyasyon retinopatisi gelişimi olduğu ve bunun ortalama 32 ay (4-88) sonra görüldüğü bildirilirken, tedavi ile retinopatide %63 düzelme olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da, genç yaş, diyabet varlığı, optik sinire ve foveaya yakın yerleşim ve yüksek doz artmış riskle orantılı bulunmuştur.⁶²

Yüklü Partikül Radyoterapi

Oküler tümörlerde radyasyon tedavisi olarak bir alternatif tedavi de proton ya da helyum gibi yüklü partikül radyoterapisidir. Tümör bazalinin çevresine, episkleral yüzeye tantalum klipsleri fikse edilir. Başın pozisyonu ve dik bakış açısı sağlamak için immobilizasyon gereçleri ile tedavi planlama programı gerekebilir. Floroskopi ile tümörün ve gözün pozisyonu monitörize edilerek tedavi edilir.

Tedavi, tantalum klipsleri yerleştirildikten sonra yaklaşık 7-10 gün 5 fraksiyonda aktarılır. Başlangıç dozu yaklaşık 70 cobalt gray eşdeğeridir (CGyE). Yüklü partikül tedavisinin avantajı ışının çok daha yüksek derecede odaklanması ve nisbeten homojen dozlarda radyasyon aktarılmasıdır. Hızlandırılmış yüklü partiküller ile minimal dağılım ve radyasyon dozu uygulanması sağlanır.⁶³ Büyüklükleri veya disk ya da foveaya yakın şekilde posterior yerleşimleri sebebiyle brakiterapiye uygun olmayan tümörlerde tercih edilmektedir.^{37,64,65}

Geriye dönük yapılan bir çalışmada proton radyoterapi ile tedavi edilen büyük çaplı koroidal tümörlü 2569 hastada gözün korunma oranları, 5 yılda %88.9, 10 yılda %86.2, 15 yılda %83.7 iken, toplamda enükleasyon oranı %8.5 olarak bildirilmiştir.⁶⁵

Li ve ark.,⁶⁶ proton partikül RT uygulanan 1204 hastanın geriye dönük çalışmasında 193 hastada (%16) metastaza bağlı ölüm görülürken ortalama yaşam süresi 7.9 yıl olarak belirtilmiştir. Metastaza bağlı ölüm oranı 5 yılda %12.8, 10 yılda %20.7 olduğu görülmüştür. Çalışmada tümörün bazal çapının en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir.

Literatürde partikül RT uygulanan peripapiller ve parapapiller melanomlu hastaların görme keskinliği, tedavi sonrası parmak sayma ve daha yüksek olanlar %40-50 arasında, 0.1 ve daha yüksek düzey ise %20 oranında belirtilmiştir.^{67,68}

Yüklü partikül RT tedavisinde en sık görülen komplikasyonlar olarak, radyasyon papillopatisi (%35-73),⁶⁷⁻⁶⁹ makülopati (%60),^{68,69} NVG (%35)⁷⁰ ve seyrek görülen komplikasyonlar olarak vitreus hemorajisi, katarakt, keratopati ve intraoküler inflamasyonlar bildirilmiştir.^{71,72} Proton RT ile plak RT'nin etkinliğinin karşılaştırıldığı Wilson ve ark., çalışmasında proton RT'de görme kaybının daha çok olduğu ve uzak metastaz gelişim riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Proton RT sonrası lokal rekürrens oranının, I¹²⁵ RT ile eşit olduğu, Ru¹⁰⁶ RT'den düşük olduğu bulunmuştur. Proton RT'nin daha büyük olgularda tercih edilmesinin uygun olacağı vurgulanmıştır.⁷³ Desjardins ve ark., geriye dönük bir çalışmasında, 346 (%27.8) küçük çaplı ve daha çok anterior yerleşimli tümör ile 926 (%72.8) büyük boyutlu ve posterior yerleşimli tümöre PRT uygulanmış olup, ort 5 yıllık izlemde küçük ve büyük tümörlerde sırasıyla rekürrens oranları, %3.75 ve %4, ölüm oranı %19.7 ve %22.9, metastaz oranı ise %13.9 ve %20.5 olup, aralarında anlamlı fark bulunmamıştır.⁷⁴

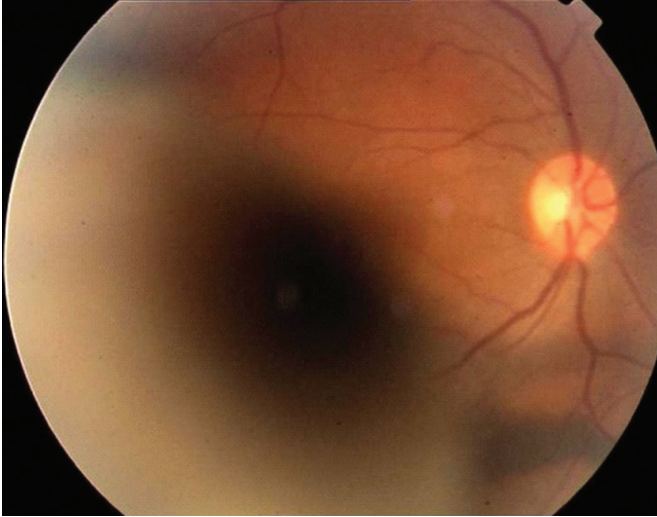
Gamma Knife Radyocerrahi

Koroidal melanomlarda son yıllarda uygulanan diğer bir radyoterapi seçeneği de Gamma Knife Radyocerrahisidir (GKR). GKR, yerleşimi koordinatlarla kesin olarak belirlenmiş hastalıklı dokunun küresel yerleşimli 201 adet kaynaktan gelen gamma ışınları bir noktada odaklanarak yok edilmesini veya büyümesinin durdurulmasını sağlayan tedavi biçimidir.⁷⁵⁻⁷⁷

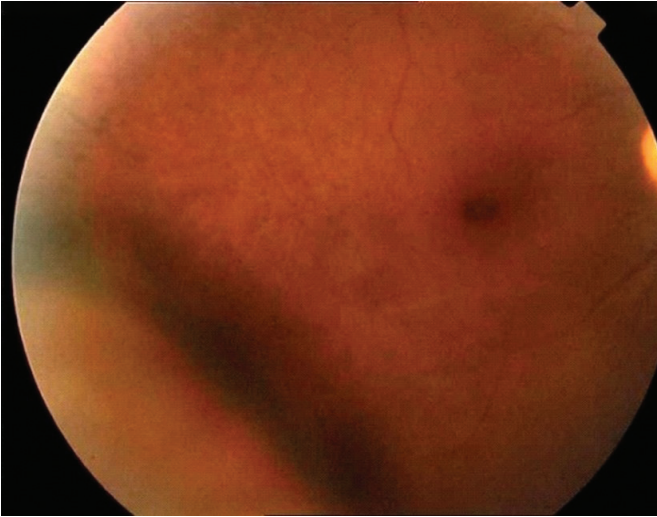
Operasyon öncesi çekilen MR, beyin anjiyografisi gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerine dayanılarak belirlenen sadece hastalıklı dokunun ışınlanması, normal dokunun korunması ve milimetrik boyutta anatomik seçicilik sağlanması nedeniyle klasik radyoterapiden çok farklı ve çok daha gelişmiş bir tedavi yöntemidir. Radyoterapiden farklı olarak bir seferde daha yüksek dozda tedaviye imkan tanır. Bu etkili tedavi yöntemi ayakta yapılan, genellikle hastanede yatış gerektirmeyen, hastaların belli sürelerle takipte kaldıkları bir süreçtir.⁷⁵

Bir gamma knife tedavi prosedürü 4 temel basamaktan oluşur. Birincisi; çerçeve Takılması (Frame) olup doktora tümör yerinin yüksek kesinlikte gösterilmesini sağlayan stereotaktik kafa çerçevesidir. Ayrıca tedavi süresince başın hareket etmesini engelleyerek normal yapıların ışın almasını engellemektedir.

Tedavi sırasında gözün immobilizasyonu için %0.75 marcaine ve %2 lidocaine ile retrobulber enjeksiyon yapılır. Tedavi uzun sürecek ise rektuslara transkonjunktival sütür geçilir ve çerçeveye bağlanır.⁷⁵ İkinci basamak ise çerçeve takıldıktan sonra MRG veya BT'de görüntüler alınmasıdır ve bu görüntüler tümörün yerinin, şeklinin ve boyutlarının belirlenmesinde kullanılır.^{33,77}



Resim 1: Tedavi öncesi fundus ve USG görüntüleri.



Resim 2: Tedavi sonrası fundus ve USG görüntülerinde küçülme izlenmekte.

Üçüncü basamak, Gamma Knife Tedavi Planlama Yazılımı (Gamma Plan) ile doktor tedaviyi şekillendirmesidir. Son aşama ise tedavi aşaması olup tedavi başladığında MRG veya BT'deki çekim masalarına benzeyen tedavi masası Gamma Knife'in içine ilerler ve tedavi başlamaktadır. Tedavi tamamlanır tamamlanmaz çerçeve hastanın başından çıkarılır. Tedavi lezyonun özelliğine göre 1-3 saat arasında sürer.⁷⁵

Brakiterapiye cevapsız büyük üveal melanomlar proton ya da helyum ışın RT ile tedavi edilmekte ama bu tedavi pahalı ve nadir merkezlerde bulunmaktadır. Bazı hastaların gözlerini ve mevcut görmelerini korumak için büyük üveal melanomlarda GKR tercih edilmektedir.^{33,78}

Tedavi sonrası hasta ilk olarak 1. ve 2. hafta görülmeli sonra ilk 6 ay ayda bir, sonrasında 6 ayda bir kontrole çağırılmalıdır. Hasta kontrole geldiğinde tam bir oftalmolojik ve sistemik muayenesi yapılmalı, fundus fotografisi alınmalı, A ve B mod USG yapılmalıdır. Tümörün tedaviye cevabını değerlendirmek için 3, 6, 12, 18, 24 aylarda BT ya da MRG, PET-CT istenmelidir.^{33,34}

Yapılan bir çalışmada tümör çevresinde koryoatrofik skar ile tümör boyutunda küçülmenin görülmesi tümör regresyonu olarak tanımlanmıştır.⁷⁹ Tümör regresyonu ilk belirtileri 6 aydan önce görülmezken tedaviden 5 ile 15 hafta sonra erken dönemde radyasyona reaksiyonel olarak tümör stromasında ödeme bağlı tümör maksimum apikal yüksekliği ve/veya tümör hacminde artış görülebilmektedir.^{33,78}

Kliniğimizde değerlendirilen 15x10 mm çaplı posterior yerleşimli KMM (Resim 1) nedeniyle enükleasyona alternatif GKR uygulanan hastanın, 2 yıllık takibinde kitle boyutlarında küçülme (7x10 mm) izlenirken radyasyon retinopatisi ve metastaz izlenmedi (Resim 2).⁸⁰ Cohen ve ark.,⁸¹ KMM nedeniyle enükleasyon (118 göz) ya da GKR (78 göz) uygulanan 196 gözü kapsayan geriye dönük çalışmalarında 5 yıllık kümülatif metastazsız sağkalım oranının enükleasyon grubunda %51 GKR grubunda ise %74 olarak bildirilmiştir.

Multivariate analizi ile iki tedavi grubu arasında sağkalım oranları arasında istatistiksel fark görülmediği rapor edilmiştir.

Sağkalımda tümör lokalizasyonu (silyer cisim tümörleri kötü prognozlu) ve tümör hacminin en etkili faktör oldukları bildirilmiştir. Langmann ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada, 52.1Gy yüksek doz ile tedavi edilen 31 kişilik grup ile 41.5Gy düşük doz ile tedavi edilen 33 kişilik bir grup tümör regresyonları açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada tümör regresyonu ile uygulanan marjinal doz arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca radyasyona bağlı NVG oranı, düşük doz grupta %9, yüksek dozda ise %48 olarak belirtilirken uygulanan doz arttıkça glokom riskinin de arttığı bildirilmiştir.⁸²

GKR ile tedavi edilen büyük koroidal melanomlu 100 hastada görme keskinliğinin tümör lokalizasyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Midperiferik yerleşimli tümörlerin %71'inde görme keskinliği stabil iken, arka kutupta olan tümörlerin ancak %19'unda görme keskinliği stabil kalırken, silyer cisim yerleşimli tümörlerin hiçbirinde görme korunamamıştır (Ortalama radyasyon dozu 50Gy). Lokal tümör kontrol oranı %98, total enükleasyon oranı yılda %6.3 olarak rapor edilmiştir.⁸³

Bir başka çalışmada %60'ı posterior yerleşimli koroidal melanomlu 100 hastada, ort 40Gy GKR sonrası, 3 yılda lokal tümör kontrol oranı %98, enükleasyon oranı %10 (8 hasta NVG, 2 hasta rekürrens) olarak belirtilmiştir.⁸⁴ Literatürde KMM tedavisinde GKR kullanılan çalışmaların analizinde tümör kontrol oranı %83⁽²⁾ ile %100⁽⁸⁵⁾, survival oranı %80⁽⁸⁶⁾ ile %100⁽⁸⁵⁾, uzak metastaz oranı %3.3⁽⁷⁸⁾ ile %15⁽⁷⁹⁾, rekürrens oranı %2⁽⁷⁸⁾ ile %16⁽⁸⁶⁾ ve enükleasyon oranı ise %2⁽⁷⁷⁾ ile %15⁽⁷⁹⁾ arasında değişmektedir.

Zehetmayer ve ark.,⁸⁷ çalışmasında, GKR ile tedavi sonrası radyasyona bağlı yeni asimetrik lens opasiteleri, sekonder glokom (GİB>21 mmHg ve/veya antiglokomatöz tedavi gerektiren), üveit, kirpik kaybı ve eksudatif retina dekolman gelişiminde, tümör lokalizasyonun, yüksekliği ve hacminin, planlanan tedavi hacminin, total radyasyon dozunun ve hasta yaşının güçlü risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. 10 Gy/Fraksiyondan fazla yüksek radyasyon dozu, radyasyona bağlı üveit oluşumunda risk faktörü olarak bildirilmiştir.

40-80 Gy arası ortalama 50 Gy radyasyon dozu ile tedavi edilen KMM'li 22 hastanın ortalama 38 aylık izleminde hastaların %84'ünde radyasyon retinopatisi gelişirken bu hastaların %70'inde intraretinal hemoraji, %63'ünde maküler ödem ve kapiller nonperfüzyon, %52'inde sert eksudalar ve daha az sıklıkla mikroanevrizma, neovaskularizasyon geliştiği açıklanmıştır. Radyasyon ile uyumlu retinal bulgularının 1-22 ay arasında görüldüğü açıklanmıştır. Çalışmada radyasyon dozu ve klinik bulgular arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir.⁷⁶ Langman ve ark.,⁷⁹ yaptığı çalışmada, tümörde büyümeyi önleyici radyasyon

dozu 60-90Gy olarak bildirilirken, NVG gelişiminde risk faktörü, 50 Gy ve daha üstü dozlar ve silyer cisim lokalize geniş tümör olması, optik nöropati gelişiminde ise 8 Gy ve daha fazla dozlar ve jukstapapiller melanomlar olarak bildirilirken NVG oranı %35, optik nöropati oranı %20 olarak belirtilmiştir.

Literatürde belirtilen radyasyona bağlı komplikasyonlar; optik nöropati oranı %2.8⁽²⁾ ile %37,⁽⁸⁸⁾ NVG oranı %5⁽⁷⁸⁾ ile %47,⁽⁷⁶⁾ radyasyon retinopatisi oranı %5⁽⁷⁸⁾ ile %80,⁽⁸⁹⁾ katarakt oranı %2.8⁽²⁾ ile %45,⁽⁸⁹⁾ vitreus hemorajisi oranı %5.7⁽²⁾ ile %10.4⁽⁹⁰⁾, üveit oranı %28⁽²⁾, ve kuru göz oranı %9⁽⁷⁸⁾ olarak belirtilmektedir. Görme açısından değerlendirildiğinde, Dieckmann ve ark.,⁷⁸ çalışmasında, tedavi öncesi görmesi 0.1 ve üstü olanların oranı %85.5 iken, tedavi sonrası bu hastaların yarısında 0.1'in altına düştüğü bildirilmiştir. Birkaç çalışmada GK'nin azalması, başlangıç geniş tümör yüksekliği, foveaya yakın tümör sınırı ve komplikasyon varlığına bağlanmıştır.^{78,88}

Sonuç olarak KMM'li hastada tedaviye karar verirken etkili olan faktörler arasında; tümörün boyutu, tümörün lokalizasyonu, ekstraskleral yayılım varlığı, klinik olarak diğer organlara metastaz varlığı ya da yokluğu, etkilenmiş gözün görme durumu, hastanın yaşı, hastanın genel sağlık durumu, eldeki mevcut tedavi imkanları, hastanın ve doktorun kişisel tercihleri yer almaktadır.^{2,36,84,85} GKR tedavisi, büyük çaplı KMM'lerde, enükleasyona alternatif tedavi seçeneği olarak gözün ve mevcut olan görmenin korunması amacıyla tercih edilebilecek bir yöntem gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Seddon JM, Egan KM. Choroidal Melanoma: Retina; Fourth Edition Volume I, Ryan SJ, Hilton DR, Schachat AP. Elsevier Health Sciences 2005:663-71.
2. Toktaş ZO, Biçer A, Demirci G, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery yields good long-term outcomes for low-volume uveal melanomas without intraocular complications. J Clin Neurosci 2010;17:441-5.
3. Margo CE. The collaborative ocular melanoma study: An Overview. Cancer Control 2004;11:304-9.
4. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, et al. Gamma knife surgery for uveal melanoma: 12 years of experience. Br J Ophthalmol 2009;93:40-4.
5. Bell JD, Wilson MW. Choroidal Melanoma: Natural history and management Options. Cancer Control 2004;11:296-303.
6. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of slimeter- by- Milimeter in 8033 consecutive Eyes. Arch Ophthalmol 2009;127:989-98.
7. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. Prog Retin Eye Res 2011;30:285-95.
8. Augsburger JJ, Corrêa ZM, Trichopoulos N. An alternative hypothesis for observed mortality rates due to metastasis after treatment of choroidal melanomas of different sizes. Trans Am Ophthalmol Soc 2007;105:54-60.

9. Singh A, Bergman L, Seregard S. Uveal Melanoma: epidemiologic aspect. *Ophthalmol Clin N. Am* 2005;18:75-84.
10. Char DH. Diagnosis of choroidal melanoma: Retina; fourth edition volume I, Ryan SJ, Hilton DR, Schachat AP. Elsevier Health Sciences 2005:647-62.
11. Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, et al. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, *Ophthalmology* 2008;115:1390-7.
12. Sobottka B, Kreissig I. Ultrasonography of metastases and melanomas of the choroid. *Curr Opin Ophthalmol* 1999;10:164-7.
13. Atmaca LS, Batioğlu F, Atmaca P. Fluorescein and indocyanine green videoangiography of choroidal melanomas. *Jpn J Ophthalmol* 1999;43:25-30.
14. Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of choroidal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2004;15:244-51.
15. Lane AM, Egan KM, Kim IK, et al. Mortality after diagnosis of small melanocytic lesions of the choroid. *Arch Ophthalmol* 2010;128:996-1000.
16. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal Nevus transformation into melanoma Analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127(8):981-987,
17. Shields CL, Demirci H, Materin MA, et al. Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2004;39:351-7.
18. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, et al. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1995;102:1351-61.
19. Shields CL, Furuta M, Berman EL, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma. Analysis of 2514 consecutive cases *Arch Ophthalmol* 2009;127:981-7.
20. Gündüz K, Pulido JS, Ezzat K, et al. Review of fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions *Eye* 2009;23:497-503.
21. Krause L, Bechrakis NE, Heinrich S, et al. Indocyanine green angiography and fluorescein angiography of malignant choroidal melanomas following proton beam irradiation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243:545-50.
22. Favilla I, McKenzie J, Barry W, et al. Measurement of choroidal melanomas: a comparison of methods. *Aust N Z J Ophthalmol* 1988;16:59-66.
23. Maeda T, Tateishi U, Suzuki S, et al. Magnetic resonance screening trial for hepatic metastasis in patients with locally controlled choroidal melanoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007;37:282-6.
24. Kujala E, Mäkitie T, Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651-9.
25. Dithmar S, Diaz CE, Grossniklaus HE. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. *Retina* 2000;20:76-9.
26. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, et al. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res* 2011;30:285-95.
27. Lindegaard J, Isager P, Prause JU, et al. Optic nerve invasion of uveal melanoma. *APMIS* 2007;115:1-16.
28. George S, Cooke CA, Mc Ginnity GF, et al. Treated choroidal melanoma with late metastases to the contralateral orbit. *Clin Med Pathol* 2009;3:5-8.
29. Singh AD, Shields JA, Shields CL, et al. Choroidal melanoma metastatic to the contralateral choroid. *Am J Ophthalmol* 2001;132:941-3.
30. Klingenstein A, Haug AR, Nentwich MM, et al. Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res* 2010;20:511-6.
31. Finger PT, Kurli M, Reddy S, et al. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1270-4.
32. Shields JA. Introduction to management of posterior uveal melanoma: Retina; Fourth Edition Volume I, Ryan SJ, Hilton DR, Schachat AP. Elsevier Health Sciences 2005:683-700.
33. Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, et al. Stereotatic radiosurgery of large uveal melanomas with the gamma knife. *Ophthalmology* 2000;107:1381-8.
34. Logani S, Helenowski TK, Thakrar H, et al. Gamma knife radiosurgery in the treatment of ocular melanoma. *Stereotact. Funct. Neurosurg* 1993;61:38-44.
35. Müllner K, Langmann G, Pendl G, et al. Echographic findings in uveal melanomas treated with the Leksell gamma knife. *Br J Ophthalmol* 1998;82:154-8.
36. Arun S, Tera K. The collaborative ocular melanoma study. *Ophthalmol Clin N. Am* 2005;18:129-42.
37. Munzenrider JE. Uveal melanomas. Conservation treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:389-402.
38. Robertson DM. Changing concepts in the management of choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2003;136:161-70.
39. Hawkins BS. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The collaborative ocular melanoma study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol* 2004;138:936-51.
40. Isager P, Ehlers N, Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol. Scand* 2004;82:517-25
41. Gündüz K, Karslıoğlu MZ, Köse K. Primary transpupillary thermotherapy of choroidal melanocytic lesions. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2011;18:183-8.
42. Stoffelns BM. Primary transpupillary thermotherapy (TTT) for malignant choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol. Scand* 2002;80:25-31.
43. Journée-de Korver JG, Keunen JE. Thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res* 2002;21:303-17.
44. Pilotto E, Vujosevic S, De Belvis V, et al. Long-term choroidal vascular changes after iodine brachytherapy versus transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Eur J Ophthalmol* 2009;19:646-53.
45. Currie ZI, Rennie IG, Talbot JF. Retinal vascular changes associated with transpupillary thermotherapy for choroidal melanomas. *Retina* 2000;20:620-6.
46. Midena E, Pilotto E, de Belvis V, et al. Choroidal vascular changes after transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2003;110:2216-22.
47. De Potter P, Jamart J. Adjuvant indocyanine green in transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2003;110:406-14.
48. Shields CL, Shields JA, Perez N, et al. Primary transpupillary thermal therapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: Outcomes and limitations. *Ophthalmology* 2002;109:225-34.
49. Aaberg TM, Bergstrom CS, Hickner ZJ, et al. Long-term results of primary transpupillary thermal therapy for the treatment of choroidal malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008;92:741-6.
50. Win PH, Robertson DM, Buettner H, et al. Extended follow-up of small melanocytic choroidal tumors treated with transpupillary thermotherapy. *Arch Ophthalmol* 2006;124:503-6.

51. Pan Y, Diddie K, Lim JI. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol* 2008;92:747-50.
52. Zaldivar RA, Aaberg TM, Sternberg P, et al. Clinicopathologic findings in choroidal melanomas after failed transpupillary thermotherapy. *Am J Ophthalmol* 2003;135:657-63.
53. Mashayekhi A, Shields CL, Lee SC, et al. Retinal break and rhegmatogenous retinal detachment after transpupillary thermotherapy as primary or adjunct treatment of choroidal melanoma. *Retina* 2008;28:274-81.
54. Nag S, Quvey J, Earle JD, et al. The American brachytherapy society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2003;56:544-55.
55. Bartlema YM, Oosteruis JA, Journée-de Korver JG, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 Years' Experience. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1370-3.
56. 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* 2002;120:933-40.
57. Harbour JW, Meredith TA, Thompson PA, et al. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology* 2003;110:2207-15.
58. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS Group). 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* 2002;109:2197-206.
59. Sagoo MS, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011;118:402-7.
60. Puusaari I, Heikkonen J, Kvelä. Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:3425-34.
61. Finger PT, Chin KJ, Yu GP. Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Risk factors for radiation maculopathy after ophthalmic plaque radiation for choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 2010;149:608-15.
62. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, et al. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology* 2010;117:1005-12.
63. Jeanne Quiery, MD, Robert Takamiya MD, et al. Uveal melanoma: Textbook of radiation oncology: 2nd edition. Stephan Liebel; Publisher: Saunders 2004:1443-60.
64. Gragoudas ES, Marie Lane A. Uveal melanoma: proton beam irradiation. *Ophthalmol Clin North Am* 2005;18:111-8.
65. Egger E, Zografos L, Schalenbourg A, et al. Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:867-80.
66. Li W, Gragoudas ES, Egan KM. Tumor basal area and metastatic death after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2003;121:68-72.
67. Kim IK, Lane AM, Egan KM, et al. Natural history of radiation papillopathy after proton beam irradiation of parapapillary melanoma. *Ophthalmology* 2010;117:1617-22.
68. Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Proton irradiation for parapapillary and parapapillary melanomas. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1127-30.
69. Gragoudas ES, Li W, Lane AM, et al. Risk factors for radiation maculopathy and papillopathy after intraocular irradiation. *Ophthalmology* 1999;106:1571-8.
70. Daftari IK, Char DH, Verhey LJ, et al. Anterior segment sparing to reduce charged particle radiotherapy complications in uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:997-1010.
71. Dendale R, Lumbrose-Le RL, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results Of Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:780-7.
72. Gragoudas ES, Lane AM, Regan S, et al. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. *Arch. Ophthalmol* 2000;118:773-8.
73. Wilson MW, Hungerford JL. Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1999;106:1579-87.
74. Desjardins L, Lumbroso L, Levy C, et al. Treatment of uveal melanoma with iodine 125 plaques or proton beam therapy: indications and comparison of local recurrence rates. *J Fr Ophtalmol* 2003;26:269-76.
75. Peker S, Sengöz M. Gamma knife radiosurgery for treatment of pain. *Ağrı* 2007;19:11-15.
76. Haas A, Pinter O, Papaefthymiou G, et al. Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single-fraction gamma knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 2002;109:909-13.
77. Muller K, Nowak PJ, de Pan C, et al. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:116-22.
78. Dieckmann K, Georg D, Zehetmayer M, et al. LINAC based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma: 4 years clinical experience. *Radiother Oncol* 2003;67:199-206.
79. Langman G, Pendl G, Müllner-Klaus, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas; an 8- year experience: *J. Neurosurg* 2000;93:184-8.
80. Gün FA, Özdek Ş, Kurt G, Hasanreisöglü B. A choroidal melanoma case was treatment with gamma kanife radiosurgery: a 2 years follow-up. *Ret-Vit* 2009;17:217-21.
81. Cohen VML, Carter MJ, Kemeny A, et al. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. *Acta Ophthalmol. Scand* 2003;81:383-8.
82. Langmann G, Pendl G, Müllner K, et al. High-compared with low-dose radiosurgery for uveal melanomas. *J Neurosurg* 2002;97:640-3.
83. Thiel MJ, Mueller AJ et al., Three year results of stereotactic radiosurgery of large choroidal melanomas with the gamma knife: *Spektrum der Augenheilkunde* 2003;17:3.
84. Mueller AJ, Schaller U, Talies S, et al. Stereotactic radiosurgery using the Gamma Knife for large uveal melanomas. *Ophthalmologie* 2003;100:122-8.
85. Woodburn R, Danis R, Timmerman R, et al. Preliminary experience in the treatment of choroidal melanoma with gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* 2000;93:177-9.
86. Simonová G, Sahgal A, Krema H, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 2-year follow-up. *Can J Ophthalmol* 2009;44:61-5.
87. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol* 2000;55:135-44.
88. Emara K, Weisbrod DJ, Sahgal A, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:94-100.
89. Somani S, Sahgal A, Krema H, et al. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 2-year follow-up. *Can J Ophthalmol* 2009;44:61-5.
90. Modorati G, Misericocchi E, Galli L, et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol* 2009;93:40-4.