



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UVEA MELANOMU HASTALARINDA
HİPOFRAKSİYONE STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ
SONRASI GELİŞEN RADYASYON RETİNOPATİSİ VE
OPTİK NÖROPATİSİ GELİŞİMİNDE ETKİLİ OLAN
FAKTÖRLER VE TEDAVİ SONUÇLARI**

Dr. Zohra MASİYEVA

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2017**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UVEA MELANOMU HASTALARINDA
HİPOFRAKSİYONE STEREOTAKTİK RADYOTERAPİ
SONRASI GELİŞEN RADYASYON RETİNOPATİSİ VE
OPTİK NÖROPATİSİ GELİŞİMİNDE ETKİLİ OLAN
FAKTÖRLER VE TEDAVİ SONUÇLARI**

Dr. Zohra MASİYEVA

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hayyam KIRATLI**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőtirilmesinde ve her aşamasında değerli önerilerini, bilimsel katkılarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hayyam Kıratlı'ya, her zaman desteğini hiss ettiğim Anabilim Dalı Baőkanı Sayın Prof. Dr. Bora Eldem'e ve çalıőmanın istatistiksel analizini gerçekleőtiren Sayın Prof. Dr. Ergun Karaağaoğlu'na teşekkür ederim.

Bu tezin yapılması aőamasındaki manevi katkılarından dolayı, doğduğundan beri hayatıma hep renk katan oğluma teşekkür ederim.

Dr. Zohra MASİYEVA

ÖZET

Masiyeva Z., Uveal melanom hastalarında hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi sonrası gelişen radyasyon retinopatisi ve optik nöropatisi gelişiminde etkili olan faktörler ve tedavi sonuçları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2017. Radyasyon retinopatisi, radyasyon tedavisini takiben, geç başlangıçlı, yavaş ilerleyen, tıkaçıcı vaskülopatidir. Radyasyon optik nöropatisi patogenezi tam anlaşılmamakla birlikte, optik sinir ve kiyazmanın radyasyona bağlı nekrozu olarak kabul edilir. Bu çalışmada uvea melanomu (UM) hastalarında hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi (HSRT) tedavisi sonrası radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi gelişiminde etkili olan faktörlerin ve tedavi sonuçlarının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya HSRT tedavisi almış 215 UM hastasının 215 gözü dahil edilmiştir. Veriler retrospektif olarak elde edilmiştir. Hastaların HSRT tedavisi sonrası radyasyon retinopatisi ve optik nöropatisi gelişimi, hipertansiyonu (HT), hiperlipidemisi (HL) ve diabetes mellitus (DM) durumları kaydedildi. Radyasyon retinopatisi gelişimi ile yaştan bağımsız olarak HT ($p<0.001$) ve DM arasında ($p<0.05$) anlamlı ilişki bulundu. Hiperlipidemi ile radyasyon retinopatisi arasında ilişki anlamlı bulunmadı ($p=0.825$). Hipertansiyon ve HL birlikteliği ile radyasyon retinopatisi gelişimi arasında anlamlı ilişki bulundu ($p<0.05$). Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişimi ile HT durumu arasında da yaştan bağımsız olarak ilişki anlamlıydı ($p<0.001$). Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişimi ile HL ve DM arasında ilişki anlamlı bulunmadı ($p=0.151$, $p=0.966$). Ortalama 54 aylık takipte %79 hastada tümörde regresyon, %21’de progresyon görülüp, tedavi sonrası enükleasyon oranı %23 idi. Collaborative Ocular Melanoma Study’ye göre tümör büyüklüğü ile enükleasyon durumu arasında ilişki anlamlı bulundu ($p<0.05$). Küçük boyutlu tümörlere enükleasyon yapılmadığı, orta ve büyük boyutlu tümörlere enükleasyon yapıldığı görüldü. Metastaz oranı 54 aylık izlemde %12.5 hesaplandı. Sonuç olarak bu çalışmada radyasyon retinopatisi gelişiminde HT’nin, DM’nin, HT ve HL birlikteliğinin, radyasyon retinopatisi ve optik nöropatisi birlikte gelişiminde ise HT’nin etkisi olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Uveal melanom, radyasyon retinopatisi, optik nöropati, hipertansiyon, hiperlipidemi

ABSTRACT

Masiyeva Z., Risk factors and management outcomes of radiation retinopathy and optic neuropathy developing after hypofractionated stereotactic radiotherapy in patients with uveal melanoma, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Thesis in Ophthalmology, Ankara, 2017. Radiation retinopathy is characterized by delayed onset of slowly progressive occlusive vasculopathy. Although the pathogenesis of radiation optic neuropathy is not fully understood, it is considered to be necrosis due to radiation of optic nerve and chiasma. We investigated the factors that could act upon the development of radiation retinopathy and radiation optic neuropathy after hypofractionated stereotactic radiotherapy (HSRT) and treatment outcomes in eyes with uveal melanoma. This retrospective study included 215 eyes of 215 patients treated with HSRT. Development of radiation retinopathy and optic neuropathy after HSRT treatment, hypertension (HT), hyperlipidemia (HL) and diabetes mellitus (DM) status of patients were recorded. There was a significant correlation between development of radiation retinopathy with HT ($p < 0.001$) and DM ($p < 0.05$) status independent of age. The relation between HL and radiation retinopathy was not significant ($p = 0.825$). There was a significant correlation between the development of radiation retinopathy in patients with HT and HL ($p < 0.05$). A similar trend was observed between radiation retinopathy and radiation optic neuropathy coexistence and HT independent of age ($p < 0.001$). The association between radiation retinopathy and optic neuropathy coexistence with HL and DM was not significant ($p = 0.151$, $p = 0.966$). Median follow-up time was 54 months and the rate of regression, progression in tumours, enucleation and metastasis were %79, %21, %23, %12.5, respectively. Based on Collaborative Ocular Melanoma Study criteria, correlation was significant between tumor size and enucleation ($p < 0.05$). Secondary enucleation had to be performed in large and medium sized tumours only. As a result, we showed in this study that HT, DM, HT and HL coexistence can affect the development of radiation retinopathy, and HT itself can favor the development of radiation retinopathy and optic neuropathy together.

Key Words: Uveal melanoma, radiation retinopathy, optic neuropathy, hypertension, hyperlipidemia

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uvea Melanomu	3
2.1.1. Koroid Melanomu	3
2.1.1.1. Koroid Melanomlarında Ayırıcı Tanı.....	5
2.1.2. İris Melanomu.....	9
2.1.2.1. İris Melanomunda Ayırıcı Tanı	10
2.1.3. Siliyer Cisim Melanomu	13
2.1.3.1. Siliyer Cisim Melanomunda Ayırıcı Tanı	14
2.1.4. Uvea Melanomu Oluşumundaki Risk Faktörleri	15
2.1.5. Uvea Melanomlarının Sınıflaması	16
2.1.6. Uvea Melanomlarında Tanı Yöntemleri	16
2.1.7. Uvea Melanomu ve Sistemik Metastaz.....	19
2.1.8. Uvea Melanomu Prognozu ve Genetik Belirteçler	20
2.1.9. Uvea Melanomlarında Tedavi.....	21
2.1.10. Radyoterapi Komplikasyonları	24
2.1.10.1. Radyasyon Retinopatisi	24
2.1.10.2. Radyasyon Optik Nöropatisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Bakılan Parametreler	27
3.2. Araştırmaya Dahil Olma ve Araştırmaya Almama Kriterleri	28
3.3. Verilerin Toplanması.....	28

3.4. İstatistiksel Yöntem	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR	59
7. KAYNAKLAR	61



KISALTMALAR

BAP1	: BRCA1 ilişkili protein 1
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CK	: CyberKnife
COMS	: Collaborative Ocular Melanoma Study
DM	: Diabetes mellitus
EIF1AX gene	: Eukaryotic translation initiation factor 1A X geni
GA	: Güven aralığı
GEP	: Gen ekspresyon profillemesi
GİB	: Göz içi basıncı
GK	: Gamma-knife
GK	: Görme keskinliği
Gy	: Grey
HL	: Hiperlipidemi
HSRT	: Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi
HT	: Hipertansiyon
JP	: Jukstapapiller
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
İN	: Inferior nazal
İT	: İinferior temporal
KNVM	: Koroidal neovasküler membran
MRG	: Magnit rezonans görüntüleme
RON	: Radyasyon optik nöropatisi
RR	: Radyasyon retinopatisi
RD	: Retina dekolmanı
SF	: Subfoveal
SN	: Superior nazal
SF3B1	: Splicing factor 3b subunit 1
ST	: Superior temporal
TTT	: Transpupiller termoterapi
UM	: Uveal melanom
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler endothelial growth factor

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 2.1. Disk nazalinde koroid melanomu	3
Şekil 2.2. Amelanotik koroid melanomu	4
Şekil 2.3. Ultrasonografide Bruch membranını delerek mantar şekilli görünüm kazanan koroid melanomu	4
Şekil 2.4. Üzerinde subretinal hemorajinin de bulunduğu eksudatif retina dekolmanının eşlik ettiği koroid melanomu	5
Şekil 2.5. İris neovaskülarizasyonu ve kataraktın da eşlik ettiği koroid melanomu	5
Şekil 2.6. Koroid nevüsü.....	6
Şekil 2.7. Meme kanseri hastada koroid metastazı görünümü.....	7
Şekil 2.8. Hemoraji ve eksudasyonun da eşlik ettiği koroidal neovasküler membran	8
Şekil 2.9. Koroid hemanjiomu	8
Şekil 2.10. Koroid hemanjiomu ultrasonografik görüntüsü.....	9
Şekil 2.11. Amelanotik iris melanomu	9
Şekil 2.12. Alt kadranda yerleşen iris melanomu	10
Şekil 2.13. Açığa invaze iris melanomu	10
Şekil 2.14. İris nevüsü.....	11
Şekil 2.15. Primer iris pigment epitel kisti	11
Şekil 2.16. Primer stromal şeffaf iris kisti	11
Şekil 2.17. İris metastazı.....	12
Şekil 2.18. İris leiomyomu.....	12
Şekil 2.19. İris üzerinde Lisch nodülleri.....	13
Şekil 2.20. Siliyer cisim melanomu, A. Ön kamaraya erode siliyer cisim melanomu B. Sklera invazyonu gösteren siliyer cisim melanomu.....	14
Şekil 2.21. Siliyer cisim melanomu lokalizasyonundaki genişlemiş episkleral damarlar ("nöbetçi damarlar", "sentinel vessels").....	14
Şekil 2.22. Siliyer cisim kisti	15
Şekil 2.23. Plak tedavisi öncesi ve 1 yıl sonraki melanom görüntüsü	22

Şekil 2.24. CyberKnife ile HSRT sonrası radyasyon retinopatisi gelişen uvea melanomu hastası.....	25
Şekil 2.25. CyberKnife ile HSRT sonrası radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi gelişmiş uvea melanomu hastası	26
Şekil 3.1. Tümörün fundus fotoğraf görüntülemeye lokasyonunu belirlemek için 6 alandan oluşturulmuş fundus resmi	28
Şekil 4.1. Uvea melanomlarında yaş sıklığı.....	30
Şekil 4.2. Uvea melanomlarının COMS sınıflandırmasına göre sıklıkları	32
Şekil 4.3. HSRT tedavisi sonrası komplikasyon gelişmiş uvea melanomu hasta sıklıkları	34



TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Düşük ve yüksek riskli koroid nevüsü kriterleri	7
Tablo 2.2. COMS yükseklik ve çapa göre oküler melanom sınıflandırması.....	16
Tablo 2.3. Uvea melanomlarında American Joint Committee on Cancer tarafından sunulan tümör-nod-metastaz sınıflaması	17
Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri.....	30
Tablo 4.2. Uvea melanomu hastalarının sistemik hastalıklarla birlikteliği.....	31
Tablo 4.3. Uvea melanomlarının COMS sınıflandırmasına göre sıklıkları.....	32
Tablo 4.4. Uvea melanomlarında lezyonların lokasyon dağılımı	32
Tablo 4.5. Amelanotik ve melanotik uvea melanomlarının sıklıkları.....	33
Tablo 4.6. HSRT tedavisi sonrası gelişmiş komplikasyon sıklığı.....	33
Tablo 4.7. RR, RON, RR+RON'un cinsiyet ile ilişki durumu.....	34
Tablo 4.8. RR, RON ve RR+RON birlikteliği durumlarının tümör pigmentasyon durumu ile karşılaştırılması	35
Tablo 4.9. Tümör büyüklüğünün HSRT tedavi komplikasyonları ile karşılaştırılması	36
Tablo 4.10. RR, RON, RR+RON gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşla ilişkisinin karşılaştırılması	37
Tablo 4.11. Radyasyon retinopatisinin tümör lokasyonları ile ilişkisi.....	38
Tablo 4.12. RR+RON birlikte geliştiği olguların tümör lokasyonları ile ilişkisi.....	39
Tablo 4.13. CyberKnife ile HSRT tedavisi sonrası regrese ve progresse tümörlerin sıklıkları.....	39
Tablo 4.14. HSRT sonrası tümör durumunun HSRT komplikasyonları gelişimi ile ilişkisi	40
Tablo 4.15. HSRT tedavisi sonrası enükleasyon durumu sıklığı	41
Tablo 4.16. Enükleasyon nedenleri sıklıkları	41
Tablo 4.17. Tümör büyüklüğü ile enükleasyon durumu arasında ilişki	42
Tablo 4.18. RR, RON, RR+RON gelişimi ile tümör-makula ve tümör-disk mesafesi arasındaki ilişki	42
Tablo 4.19. RR gelişiminde yaştan bağımsız olarak HT, DM, ve HL'nin etkisi	43

Tablo 4.20. RR+RON gelişiminde yaştan bağımsız olarak HT, DM, HL'nin etkisi	44
Tablo 4.21. RR gelişiminde yaştan bağımsız olarak HT ve HL birlikteliğinin etkisi	44
Tablo 4.22. RR gelişiminde HT+HL+DM'nin yaştan bağımsız etkisi	45
Tablo 4.23. RR+RON gelişiminde HT ve HL birlikteliğinin yaştan bağımsız etkisi	45
Tablo 4.24. RR+RON gelişiminde HT+HL+DM'nin yaştan bağımsız etkisi.....	46
Tablo 4.25. Radyasyon dozları ile HSRT komplikasyonları gelişimi arasındaki ilişki.....	47
Tablo 4.26. HSRT tedavisi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri.....	48
Tablo 4.27. Tedavi öncesi ve sonrası logMAR ile görme keskinlikleri değerleri....	48
Tablo 4.28. Farklı lokasyonlarda gelişmiş metastaz sıklıkları	49
Tablo 4.29. Tümör büyüklüğü ile metastaz gelişimi arasında ilişki.....	49

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi malignitesi olup iris, siliyer cisim ve koroiddeki melanositlerden gelişir (1). Beyaz ırkta yıllık insidansı milyonda 6.3, hispaniklerde 0.9, siyah ırkta 0.24 olduğu raporlanan uveal melanomların düşük insidans göstermesine rağmen, yaşam kalitesi ve sağkalım süresi üzerinde ciddi etkileri mevcuttur (2).

Primer uvea melanomu hastalarının yaklaşık %50'sinde uzak metastaz gelişir (3). Metastatik yayılım en sık hematogen yolla gerçekleşmekte olup en sık metastaz yeri karaciğer ve akciğerdir (4). Hastalar tanı anından itibaren 20 yıla kadar metastaz gelişme riski altındadırlar. Hasta yaşı, geniş tümör çapı, tümörün yerleşim yeri, vasküler patern, ekstraskleral tümör uzanımı ve sitogenetik özellikler metastaz riskini belirlemede en önemli faktörlerdir (5, 6). Metastatik uvea melanomuna yönelik etkin bir tedavi bulunmamasıyla beraber, hastalığın prognozu ile ilgili araştırma ve değerlendirmeler ciddi önem taşımaktadır.

Klinik prezentasyon lezyonun büyüklüğüne ve yerleşimine bağlıdır. Teşhis bulanık görme belirtileri geliştikten sonra veya asemptomatik hastalarda rutin göz muayenesinde konulabilir. Tanıda biyomikroskopi, indirekt oftalmoskopi ile yapılan klinik muayene ve oküler ultrasonografi esas alınır. Arka uvea melanomu tanısı dilatasyonlu fundus muayenesinde klasik olarak pigmente, kubbe şekilli kitle tespiti ile konur (7). Ekstraskleral yayılım ve metastaz için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilmektedir (8).

Hastalığın patogenezindeki mekanizmalar halen net aydınlatılamamıştır (9). Uvea melanomları hücre tipine göre 3 gruba ayrılır: epitelioid hücreli tip, işsi hücreli tip ve mikst hücreli tip. İşsi hücreli tip melanomlar düşük riskli tümörler olup iyi prognozla ilişkili iken, epitelioid ve mikst hücreli tip melanomlar yüksek riskli tümörler olup kötü prognozla ilişkilidirler (10).

Açık ten rengi, güneş ışığına maruziyet, displastik nevüs sendromu, oküler/okülodermal melanositoz, sigara kullanımı, hormonal maruziyet uvea melanomu için bilinen risk faktörleridir (11). Genetik risk faktörlerinin hastalık gelişiminde ve prognozundaki yerinin belirlenmesinde genetik analizler önem taşımaktadır.

Uvea melanomlarının tedavisinde güncel olarak transpupiller termoterapi (TTT), hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi, plak brakiterapi, yüklü parçacık radyasyon tedavisi, lokal tümör rezeksiyonu, enükleasyon ve ekzanterasyon uygulanmaktadır (4).

Transpupiller termoterapi, fovea ve diske yakın yerleşen ve küçük boyutlu tümörlerde tercih edilmektedir (12). Enükleasyon; görmenin geri kazanılamayacağı, optik disk çevresinde geniş, kanamalı veya retina dekolmanı ile seyreden büyük uveal melanomlarda, ağırlı neovasküler glokomun eşlik ettiği, diğer tedavi seçeneklerinin başarısız olduğu tümörlerde ve ekstraskleral uzanım gösteren tümörlerde tercih edilmektedir (13). Plak brakiterapi, stereotaktik radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi, yüklü parçacık radyasyon tedavisi, görmenin ve gözün korunmasının amaçlandığı küçük ve orta boyutlu tümörlerde tercih edilmektedir. Bu tedavilerin en önemli komplikasyonları ise radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisidir.

Çalışmamıza uveal melanom tanılı CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi almış 215 hasta dahil edilmiştir. Bu tezde hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi sonrası hastalarda radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi gelişiminde etkili olan faktörlerin retrospektif olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri, tümör tipi, tedavi öncesi ve sonrası tümör büyüklükleri, radyoterapi sırasında verilen ortalama, maksimum, lens ve optik disk radyasyon dozu, tedavi sonrası tümörde regresyon, progresyon, enükleasyon durumu, radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi gelişimi durumu kaydedildi. Sistemik faktörler olarak hastaların mevcut diabetes mellitusu, sistemik hipertansiyonu ve hiperlipidemisinin yanı sıra metastaz varlığı ve metastazın yerleştiği organ da bakılan parametrelerdi.

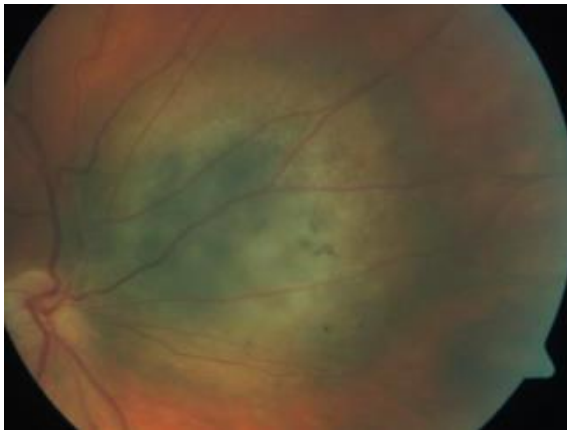
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uvea Melanomu

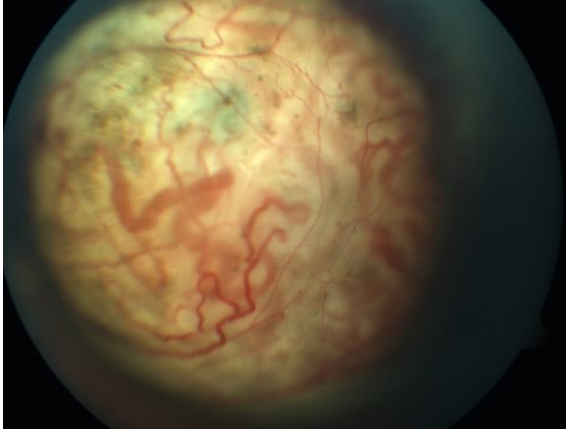
Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi malignitesidir. İris, siliyer cisim ve koroiddeki melanositlerden gelişir (1). Beyaz ırkta yıllık insidansı milyonda 6.3, hispaniklerde 0.9, siyah ırktaysa 0.24 olduğu raporlanan uveal melanomların düşük insidans göstermesine rağmen, yaşam kalitesi ve sağkalım süresi üzerinde ciddi etkileri mevcuttur (2). Uvea melanomlarının yaklaşık %90'ı koroidden, %7'si siliyer cisimden, %3'ü iristen köken alır (14). Tanıda dilatasyonlu fundus muayenesi ile okuler ultrasonografi (USG) esas alınır (15). Ortalama tanı yaşı 60 olup, prevalansı kadınlarda milyonda 3.7, erkeklerde ise milyonda 4.9 olarak bildirilmiştir (1, 16-18).

2.1.1. Koroid Melanomu

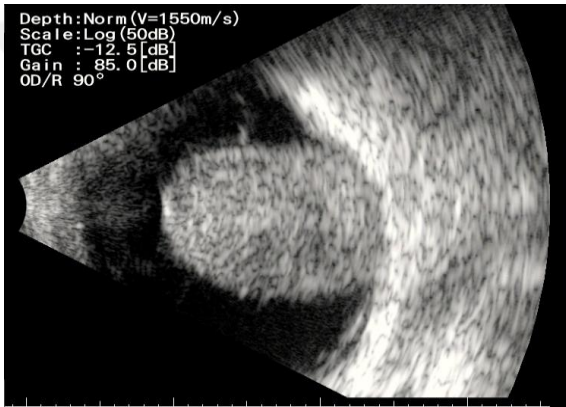
Uvea melanomlarının %80'ini oluşturmaktadır. Arka uvea melanomu dilatasyonlu fundus muayenesinde klasik olarak portakal rengi pigmente, eleve, kubbe şekilli subretinal kitle görünümündedir (Şekil 2.1). Tümörün pigmentasyon derecesi kahverengi-siyah renkli melanotik kitleden, beyaz görünümlü amelanotik kitleye kadar değişebilir (Şekil 2.2). Zamanla tümör Bruch membranını delerek ultrasonografide mantar şekilli bir görünüm kazanabilir (Şekil 2.3)



Şekil 2.1. Disk nazalinde koroid melanomu

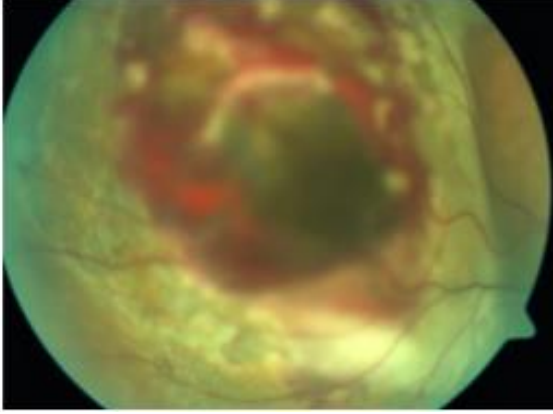


Şekil 2.2. Amelanotik koroid melanomu



Şekil 2.3. Ultrasonografide Bruch membranını delerek mantar şekilli görünüm kazanan koroid melanomu

Sekonder eksudatif retina dekolmanı (Şekil 2.4), retinal hemoraji, ileri retina dekolmanı gelişimi durumunda lens-iris diaframının öne yer değişmesi ile ikincil açı kapanması glokomu, bazı gözlerde iris neovaskülarizasyonu ve katarakt (Şekil 2.5), ayrıca üveit de uvea melanomlarına eşlik edebilecek oftalmolojik bulgular arasındadır.



Şekil 2.4. Üzerinde subretinal hemorajinin de bulunduğu eksudatif retina dekolmanının eşlik ettiği koroid melanomu



Şekil 2.5. İris neovaskülarizasyonu ve kataraktın da eşlik ettiği koroid melanomu

2.1.1.1. Koroid Melanomlarında Ayırıcı Tanı

1. Koroid nevüsü: Koroid nevüsü oftalmolojik muayenede sık rastlanılan, rutin muayene sırasında ortaya çıkan bir lezyondur (Şekil 2.6). Küçük koroidal melanomun erken tanımlanmasında şüpheli koroidal nevüslerin takip edilmesi önemlidir. Küçük koroidal melanositik tümörler, daha önce iyi huylu tümörler olarak sınıflandırılmakta iken, yeni bilgiler ışığında bu lezyonların uvea melanomuna ve sonuçta metastatik hastalığa dönüşebildiği de bilinmektedir. Literatürde bu lezyonlarda malign dönüşüm riskinin 1/8845 olduğu bildirilmektedir (19). Shields ve arkadaşları nevüsleri malign dönüşüm riskine göre düşük riskli nevüs ve yüksek riskli nevüs olmak üzere iki gruba ayırmışlar. Kolay ve akılda kalması için küçük oküler

melanomu koroidal nevüsten ayırt edecek ipuçlarını Shields ve arkadaşlarına göre şu şekilde sıralayabiliriz:

- Lezyon kalınlığının 2 mm'den daha fazla olması
- Lezyonla birlikte subretinal sıvı (dekolman) varlığı
- Lezyon üzerinde portakal rengi pigment (lipofuksin) kümelerinin bulunması
- Hastanın göz içinde bir taraftan diğer tarafa yerdeğişen ışık topları şeklinde semptomlarının varlığı
- Lezyon sınırlarının optik disk kenarına 3 mm'lik veya daha yakın mesafede bulunması
- Ultrasonografik muayenede akustik gölgelenme varlığı
- Lezyon etrafında halo yokluğu koroid melanomu lehinedir (20).

Bu çalışma, sayılan risk faktörlerinden 1 ve 2 risk faktörünün bulunduğu durumlarda malign dönüşüm riskinin 3 kat, 3 veya 4 risk faktörünün bulunduğu durumlarda 5 kat, 5 veya 6 risk faktörünün bulunduğu durumlarda 9 kat ve 7 risk faktörünün de bulunduğu durumlarda ise bu riskin 21 kat artmakta olduğunu göstermektedir. Çalışma, 3 ve daha fazla risk faktörü varlığında nevüsleri yüksek riskli, 3'ün altında risk faktörü varlığında ise nevüsleri düşük riskli olarak sınıflandırmaktadır (Tablo 2.1).



Şekil 2.6. Koroid nevüsü

Tablo 2.1. Düşük ve yüksek riskli koroid nevüsü kriterleri

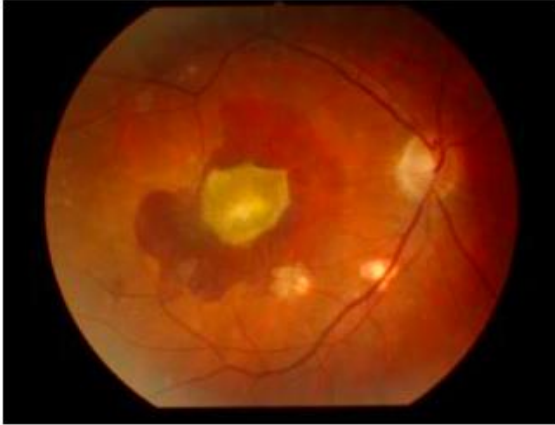
Risk Faktörleri	
1.	Lezyon kalınlığı > 2 mm
2.	Subretinal sıvı varlığı
3.	Semptom varlığı
4.	Lezyon üzerinde turuncu pigment varlığı
5.	Lezyon sınırının optik diske < 3 mm yakınlığı
6.	Ultrasonografide akustik gölgelenme varlığı
7.	Lezyon etrafında halo bulunması

Düşük riskli: < 3 risk faktörü, yüksek riskli: ≥ 3 risk faktörü.

2. Koroidal Metastaz: sık olarak arka kutupta, beyaz renkli, plakası veya ovalşekilli lezyonlardır (Şekil 2.7) (21).

**Şekil 2.7.** Meme kanseri hastada koroid metastazı görünümü

3. Koroidal Neovasküler Membran (KNVM): Eksudasyon, maküla ödemi, hemorajinin eşlik ettiği orta ve ileri yaşta görülen lezyonlardır (Şekil 2.8) (22).

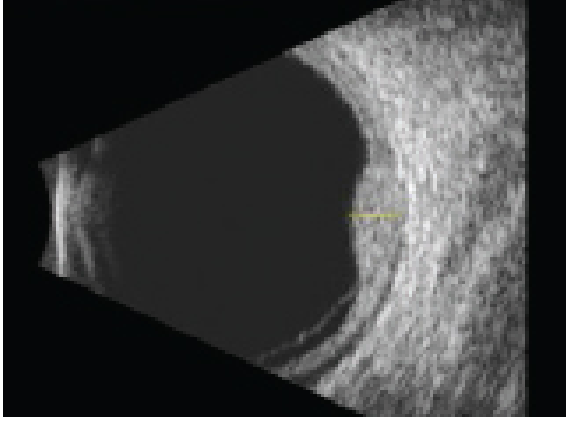


Şekil 2.8. Hemoraji ve eksudasyonun da eşlik ettiği koroidal neovasküler membran

4. Koroid Hemanjiomu: Koroid hemanjiomu genellikle kırmızı turuncu, zeminden kabarık, düzgün sınırlı koroidal kitlelerdir (Şekil 2.9). Artmış pigmentasyona sahip olduğu durumlarda koroid melanomlarından ayırt edilmesi zorlaşmaktadır. Ultrasonografik muayenede koroidal melanomlardan farklı olarak ekskavasyon ve orbital gölgelenme görülmemektedir (Şekil 2.10) (23).



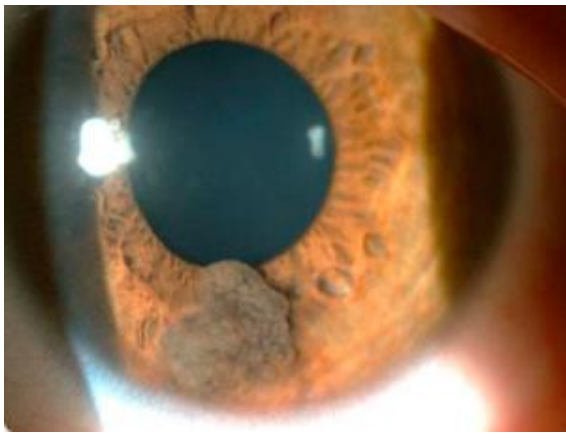
Şekil 2.9. Koroid hemanjiomu



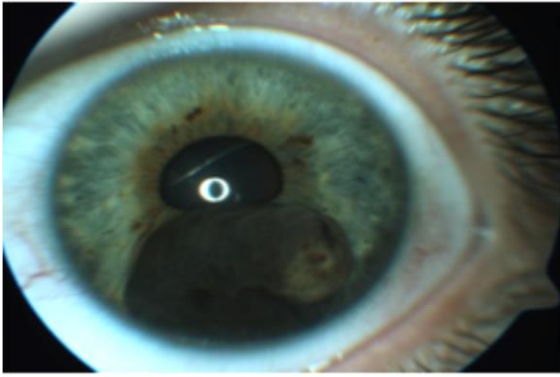
Şekil 2.10. Koroid hemanjiomu ultrasonografik görüntüsü

2.1.2. İris Melanomu

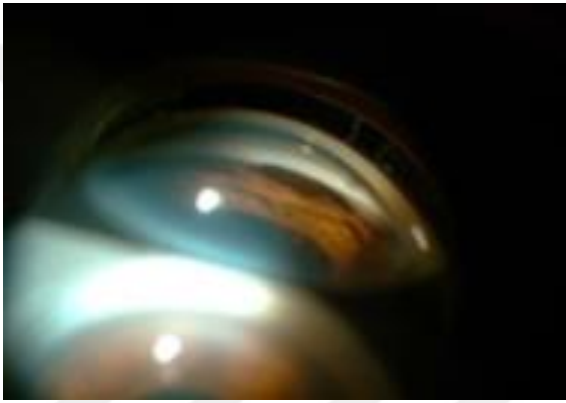
İris melanomu irisin en sık rastlanan birincil malignitesi olup tüm uvea melanomların sadece %3-10'unu oluşturmaktadır (24). Çapı 3 mm'den, kalınlığı 1 mm'den büyük pigmentli veya pigmentless (amelanotik) lezyonlardır (Şekil 2.11). Lezyonların %45'i alt kadranda görülür. Küçük iris melanomlarını benign iris nevüslerinden klinik olarak ayırmak zordur. İleri ektropion uvea, belirgin damarlanma, sektöriyel katarakt, sekonder glokom, açı yapılarına invazyon, ekstraskleral uzanım, lezyon boyutu ve kayda değer ilerleyici büyüme belirtileri maligniteyi düşündürebilecek bulgular olabilir (Şekil 2.12). İris melanomlarının 5 yılda %5, 10 yılda %9, 20 yılda ise %11 metastaz geliştirme riski olduğu bildirilmiştir (25). Nadiren iris melanomu difüz büyüme paterni göstererek sekonder glokoma neden olabilir (Şekil 2.13).



Şekil 2.11. Amelanotik iris melanomu



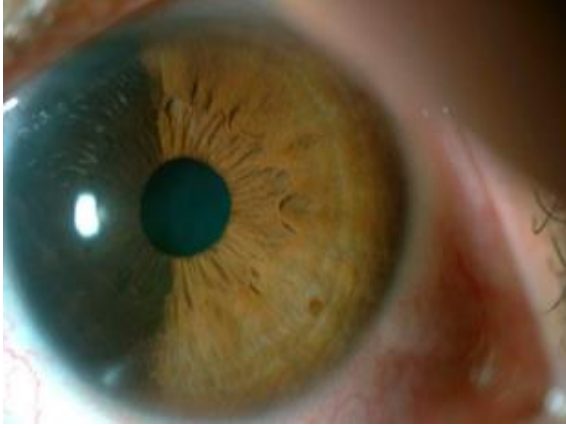
Şekil 2.12. Alt kadranda yerleşen iris melanomu



Şekil 2.13. Açıya invaze iris melanomu

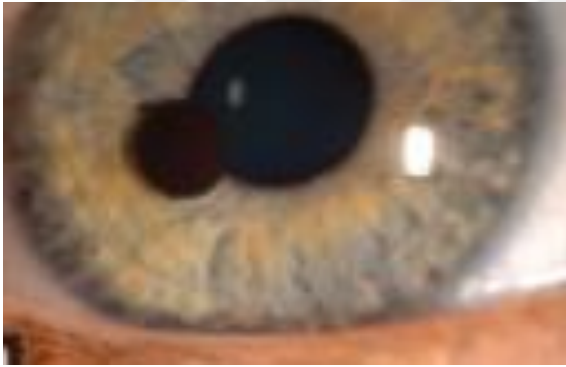
2.1.2.1. İris Melanomunda Ayırıcı Tanı

1. **İris Nevüsü:** Yüksekliği 1 mm'yi geçmeyen, değişken derecede pigmentasyon içeren irisin ön yüzeyinde görülen asemptomatik lezyonlardır (Şekil 2.14) (26).

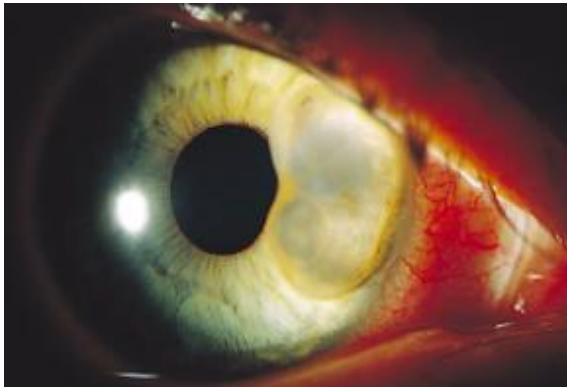


Şekil 2.14. İris nevüsü

2. İris Kisti: Kahverengi, şeffaf görünümlü transilüminasyon gösteren lezyonlardır. (Şekil 2.15) (Şekil 2.16) (27).

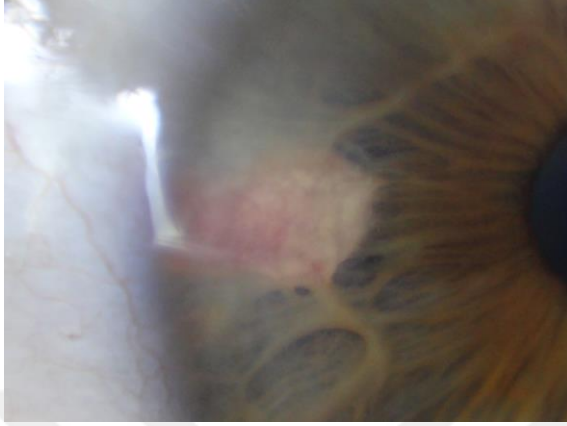


Şekil 2.15. Primer iris pigment epitel kisti



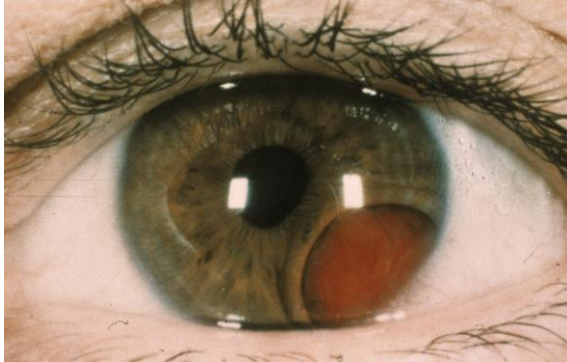
Şekil 2.16. Primer stromal şeffaf iris kisti

3. İris Metastazı: Hifema, hipopiyon ile de birliktelik gösterebilen pembemsi kırılğan yapıda lezyonlardır (Şekil 2.17).



Şekil 2.17. İris metastazı

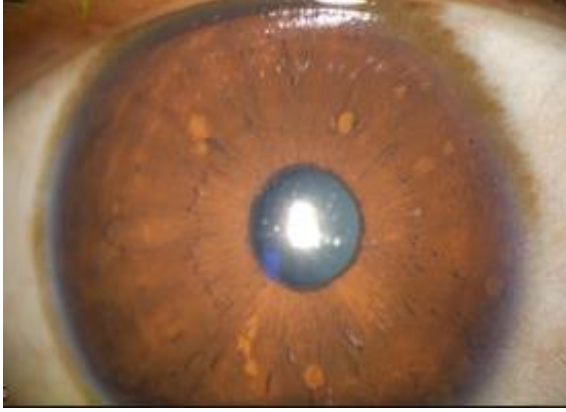
4. İris Leiomyomu: Sıklıkla iris sfinkter kasından, daha az olmakla ise iris dilatator kasından orijin alan nadir, iyi huylu iris tümörleridir (Şekil 2.18) (28). Amelanotik iris melanomuyla daha çok karışır. Tanı genellikle histopatolojik olarak konur.



Şekil 2.18. İris leiomyomu

5. Silier Cisim Melanomu: (Bkz. Blm 2.1.3)

6. İris Lisch Nodülü: Hafif kabarık, düzgün sınırlı iris hamartomları olup Nörofibromatozis Tip 1 (NF 1) hastaları için karakteristiktir (Şekil 2.19).



Şekil 2.19. İris üzerinde Lisch nodülleri

7. Siliyer Epitel Adenomu

8. İris çilleri

İris melanomları, koroid ve siliyer cisim melanomlarına oranla daha iyi prognoza sahip olup daha düşük mortalite ile seyrederek (25). Biyopsi, lezyona yaklaşımda net karar verilemediği durumlarda nadiren gerekli olabilir. Lezyonda büyüme ve kontrolsüz glokom durumları geliştiğinde tanısal ve tedavi amaçlı eksizyonel biyopsi gerekebilir.

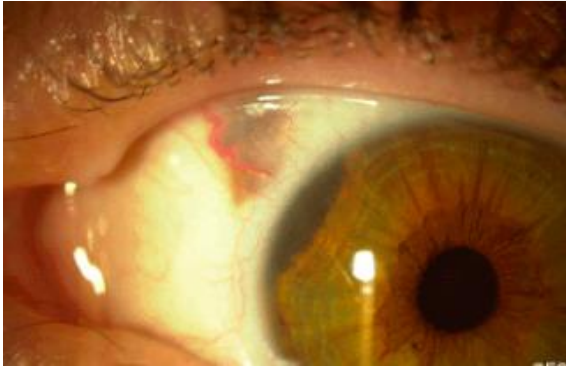
2.1.3. Siliyer Cisim Melanomu

Siliyer cisimden köken alan kahverengi kitleler olup uveal melanomların %15'ini oluştururlar. Hastalar asemptomatik olabildikleri gibi görme azalması, görme alanı defekti, ışık çakmaları, ağrı şikayetleri ile de başvurabilirler (Şekil 2.20) (29). Bu kitleler genellikle pupil dilatasyonu sonrasında daha net görülebilirken; bir kısmı iris kökünden ön kamaraya doğru erode olup dilatasyonsuz muayenede görünür hale gelebilir. Nadiren, tümör sklerada yayılım göstererek koyu pigmente epibulber kitle görünümünde ortaya çıkmaktadır.



Şekil 2.20. Siliyer cisim melanomu, A. Ön kamaraya erode siliyer cisim melanomu
B. Sklera invazyonu gösteren siliyer cisim melanomu

Tümörün bulunduğu yerdeki episkleral damarların genişlemesi sonucu oluşan "nöbetçi damarlar" adı verilen bulgu tümörün ilk belirtilerindendir (Şekil 2.21).

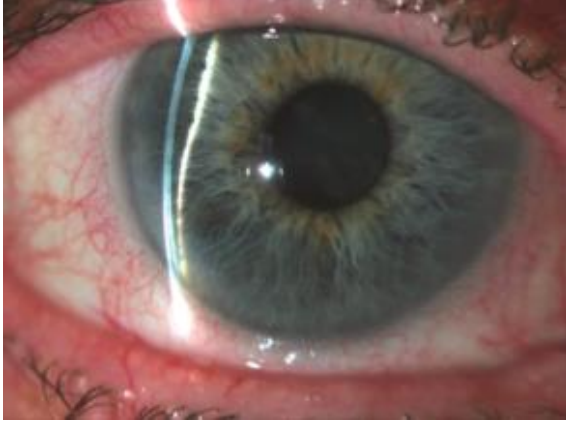


Şekil 2.21. Siliyer cisim melanomu lokalizasyonundaki genişlemiş episkleral damarlar ("nöbetçi damarlar", "sentinel vessels").

Siliyer cisim melanomlarında erken teşhisin zor olması nedeniyle prognoz kötüdür (30).

2.1.3.1. Siliyer Cisim Melanomunda Ayırıcı Tanı

1. İridosiliyer Kist: Küçük, pigmentli görünümü açısından siliyer cisim melanomuna çok benzese de, transiluminasyon vermesi ve USG ile yapılan görüntülemeler ile kolaylıkla ayırımı yapılmaktadır (Şekil 2.22).



Şekil 2.22. Siliyer cisim kisti

2. Siliyer Cisim Metastazı

3. Siliyer Epitel Adenomu

4. Leiomyom

2.1.4. Uvea Melanomu Oluşumundaki Risk Faktörleri

Uvea melanomu ile ilgili bilinen başlıca risk faktörleri beyaz ırk, açık ten ve açık iris rengi sayılmaktadır (31). Melanomla ilişkili melanositik lezyonlardan olan koroid nevüsü 30 yaş üstü bireylerin %3'ünde görülebilmekte olup yapılan çalışmalarda yılda 8845 nevüs olgusundan 1'inde koroid melanomuna dönüşüm gelişebileceği ileri sürülmektedir (19, 32). Oküler/okülodermal melanositoz; siyah ırkta, Hispanik ve Asya toplumunda daha sık görülen, episklera, uvea ve ciltte hiperpigmentasyon ile karakterize durumdur. Beyaz ırkta %0,04 oranında görülmekle beraber her 400 olgudan 1'inde uveal melanom gelişeceği kabul edilmektedir (33). Yapılan olgu-kontrol çalışmalarında displastik nevüs sendromu ve kutanöz nevüs olgularında uvea melanomu görülme oranında artış olduğu gösterilmiştir (34). Son dönemde kalıtsal *BAP1* (BRCA1 ilişkili protein 1) mutasyonu görülen bazı olgularda otozomal dominant geçişli herediter kanser sendromu tanımlanmış ve bu mutasyonu taşıyan hastalarda uvea melanomu, cilt melanomu, atipik spitz tümörleri, menenjiyoma, mezotelyoma, akciğer adenokarsinomu ve diğer birçok kanser türünün görülme sıklığında artış izlenmiştir (35, 36). Amerika Birleşik Devletleri nüfusunun %14' ünü içeren geniş toplum dayalı bir çalışmada yüksek enlemlerde uvea melanomu

insidansının arttığı bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak güneş ışığına maruziyetin fazla olduğu bölgelerde; D vitamininin aktif form olan vitamin D3'e dönüşerek, D vitamininin nükleer reseptörlerinin aktivasyonu ile büyüme inhibisyonu, farklılaşma stimülasyonu, apoptozis indüksiyonu, invazyon ve metastaz inhibisyonunu sağlaması aracılığı ile olduğu öngörülmüştür (37).

2.1.5. Uvea Melanomlarının Sınıflaması

Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) arka uvea melanomlarını tavan yüksekliği ve bazal çapı esas alarak, küçük, orta ve büyük olarak 3 grupta sınıflandırmıştır (38) (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. COMS yükseklik ve çapa göre oküler melanom sınıflandırması

	Küçük	Orta	Büyük
Apikal Yükseklik (mm)	1-2.4	2.5-10	>10
Bazal Çap (mm)	4-6	6-16	>16

2.1.6. Uvea Melanomlarında Tanı Yöntemleri

Uveal melanomda tanıda biyomikroskopi ve indirekt oftalmoskopi aracılığıyla yapılan klinik muayene esas alınır. Renkli fundus fotoğraflama, ultrasonografi (USG), fundus flöresein anjiyografi (FFA), indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA), optik koherens tomografi (OKT), fundus otofloresans (FOF), ultrason biyomikroskopi (UBM) gibi yardımcı testler tanıyı doğrulamak amacıyla kullanılabilir. Tanının klinik olarak şüpheli olduğu durumlarda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kullanılabilir ve deneyimli bir oküler patoloğun değerlendirmesi ile tanı kesinleştirilebilir. Arka segmentte herhangi bir patolojiyi düşündüren; fotopsi, metamorfopsi, görme kaybı gibi semptomları bulunan tüm hastalarda pupil dilatasyonu ile ayrıntılı fundus muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Arka uveal melanomlar (siliyer cisim ve koroid melanomu) klasik olarak kahverengi kubbe şeklinde kitle olarak görülmekle birlikte mantar şeklinde (%20) veya yaygın tipte (%5) görülebilir. Tümör %15 oranında pigmentsiz, %55 oranında pigmente ve %30 oranında ise bu iki tipin birlikte olduğu

kitle şeklinde görülebilir (38). Sıklıkla alt kadranda (%45) görülen iris melanomları çoğunlukla (%82) pigmentedir ve nodüler, yaygın, balık yumurtası (tapioka) olmak üzere üç ayrı şekilde büyüme gösterebilmektedirler (39).

American Joint Committee on Cancer tarafından yapılan sınıflamada tümör boyutları T grubunda (1-4), lenf nodu tutulumu N grubunda (NX, N0, N1) ve uzak metastaz varlığı M grubunda (MX, M0, M1a, M1b, M1c) değerlendirilerek belirtilmiştir (Tablo 2.3). Arka uveal melanom olgularında T, öncelikli olarak tümör bazal çapı ve kalınlığına göre (T1, T2, T3, T4) sınıflandırılır, alt gruplar ise siliyer cisim tutulumu ve sklera dışı yayılım varlığına göre (a, b, c, d, e) belirlenir. Yapılan farklı çalışmalarda bu sınıflama ile de prognozun öngörülebileceği gösterilerek, beş yıllık sağkalım oranı T1 tümörlerde %100, T2 tümörlerde %90,4, T2a tümörlerde %63,6, T3, T3a ve T4 tümörlerde %50 olarak bildirilmiştir. Arka uvea melanomlarında ise 10 yıllık metastaz oranı T1 tümörlerde %15, T2 tümörlerde %25, T3 tümörlerde %49 ve T4 tümörlerinde ise %63 olarak bulunmuştur (40).

Tablo 2.3. Uvea melanomlarında American Joint Committee on Cancer tarafından sunulan tümör-nod-metastaz 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	T2c-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

T: tümör, N: nod, M: metastaz
Kaynak: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. Malignant Melanoma of the Uvea. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual (7hd ed). New York; NY: Springer; 2010:547-60.

Oküler ultrasonografi (USG) uvea melanomu tanısında klinikte en sık kullanılan yardımcı testtir. A-mod USG'de tümör klasik olarak düşük-orta iç yansıma

özelliği gösterirken, B-mod USG'de akustik olarak içi boş mantar ya da kubbe şeklinde koroidal kitle olarak görülür. USG aynı zamanda göz dışı yayılımın değerlendirilmesinde faydalı olup yayılımın olduğu alanlar normal orbital dokularla karşılaştırıldığında düşük yansımaya veren bölgeler olarak değerlendirilirler (41).

Ultrason biyomikroskopi (UBM) siliyer cisim melanomlarında tümör tespitinin zorluğu durumlarında kullanışlı bir teknik olup tümöre özel vasküler yapı, orta iç yansımaya, tümör yüzeyinde görülen hiporeflektif plak ve eğer mevcutsa göz dışı yayılımı bu yöntemle değerlendirebilir (42).

Fundus floresein anjiyografi (FFA) ayırıcı tanıda var olan başka lezyonlar düşünüldüğünde ön plana çıkan bir tekniktir.

Optik koherens tomografi (OKT) tanı, tedavi planında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde yardımcı test olarak kullanılmaktadır. Koroid melanomlarının çoğunun boyut nedeniyle koroid nevüsünden kolaylıkla ayırımı yapılabilirken, kalınlığı 3 mm altında olan lezyonlarda bu ayırım bazen zorlaşabilir. Bu tür olgularda, melanoma dönüşüm lehine kabul edilen yüksek risk faktörlerinden olan subretinal sıvının tespitinde spektral-domain OKT yardımcı olabilmektedir (43).

Fundus otofloresans (FOF) görüntüleme amelanotik tümörlerde orta derece hiperfloresans izlenirken, pigmentli tümörlerde orta derecede hipofloresans görülür. Bundan başka lezyonlar üzerinde hipootofloresans özellik gösteren retina pigment epitel hiperplazisi, atrofisi ve fibröz metaplazi veya druzenlerde görülen hiperotofloresans izlenebilir ve bu bulgular stabil, kronik nevüs lehine yorumlanabilir (44).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) katarakt, vitreus hemorajisi veya retina dekolmanı gibi ortam opasitelerinin bulunduğu durumlarda ve klinik muayenede tümörü görmeyen zor olduğu durumlarda kullanılır.

Ortam opasitesi nedeniyle klinik olarak kitlenin değerlendirilemediği olgularda ilk seçenek USG olmalı, halen ayırıcı tanı yapılamıyorsa BT ve MRG tercih edilmelidir. Bu görüntüleme teknikleri aynı zamanda göz dışı yayılımın değerlendirilmesinde de önemli rol oynamaktadırlar. Bu görüntüleme yöntemleri sadece tanı aşamasında yardımcı olmamakla birlikte, eğer tedavide proton ışın tedavisi veya stereotaktik radyoterapi (SRT) kullanılacaksa planlama açısından gereklidir (41).

İntraoküler tümörlerden tanı amaçlı biyopsi birçok yolla yapılabilir. Ön segment tümörlerinde aköz hümör örnekleme, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), insizyonel ve eksizyonel biyopsi yoluyla değerlendirme yapılabilir. Arka segment tümörlerinde İİAB (transskleral, transvitreal, transkameral), vitrektomi yaklaşımıyla biyopsi, endorezeksiyon veya transskleral rezeksiyon ile insizyonel ya da eksizyonel biyopsi uygulanabilir (45).

Literatürde tümör çoğalma zamanını inceleyen çalışmalar koroid melanomu tanısı konmadan bir kaç yıl önce mikrometastazların gerçekleştiğini ileri sürmektedir (46).

Arka uvea melanomları retinadan, retina pigment epitelinden ve koroidden kaynaklanan pek çok lezyonla karışabilir. Yapılan çalışmalarda ve olgu bildirimlerinde en çok karışan lezyonlar sıklık sırasına göre koroid nevüsü, periferik eksudatif hemorajik korioretinopati, konjenital retina pigment epitel hipertrofisi, retina veya retina pigment epitelinin hemorajik dekolmanı, sınırlı tip koroid hemanjiomu ve yaşa bağlı makula dejeneresansı olarak belirlenmiştir (47).

2.1.7. Uvea Melanomu ve Sistemik Metastaz

Sekiz bin otuz üç uvea melanomu olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, sistemik metastaz oranının 3, 5 ve 10 yıllık takiplerde sırasıyla %8, %15 ve %25 olduğu bulunmuştur. Metastatik yayılım hematojen olarak gerçekleşir ve yayılımda ilk organ karaciğer olup, lenfatik yolla yayılım ise nadirdir. Tanı anında sistemik metastaz oranı %1-4 olarak değişir. Tümör boyutlarına göre incelendiğinde ise metastaz oranlarının 10 yılda küçük tümörlerde %12, orta tümörlerde %26, büyük tümörlerde %49 olduğu görülmüştür (39). Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) çalışması sonuçlarına göre, koroid melanomlarında tümör boyutundan bağımsız olarak, 2, 5 ve 10 yıllık metastaz oranı sırasıyla %10, %25 ve %34'tür. Sistemik metastaz en sık karaciğer (%93), akciğer (%24) ve kemikte (%16) görülür (48). Metastaz geliştikten sonra sağkalım süresi metastazın olduğu bölgeye bağlıdır. Karaciğer metastazı gelişen olgularda ortalama sağkalım 4-6 ay olmakla birlikte 1 yıllık sağkalım %10-15 arası değişmektedir. Karaciğer dışında herhangi bir bölgeye metastaz geliştikten sonra ortalama sağkalım süresi 19-28 ay olarak bildirilmiştir (49).

2.1.8. Uvea Melanomu Prognozu ve Genetik Belirteçler

Hasta yaşı, geniş tümör çapı, göz içi tümör yerleşim yeri, vasküler patern, ekstraskleral tümör uzanımı ve sitogenetik özellikler prognozu belirlemede en sık dikkate alınan faktörlerdir. Histopatolojik faktörlerin etkisi ve günümüzde klinik kullanıma girmiş genetik faktörlerin hastalık prognozunda büyük önemi vardır.

DNA tabanlı çalışmalara göre uvea melanomu patogenezinde kötü prognoz ile ilişkilendirilen ilk kromozomal değişiklik kromozom 3 monozomisidir (50, 51). Üçüncü kromozomda kayba genellikle sekizinci kromozomun uzun kolunda (8q) kazanımın eşlik etmekte olduğu ve bu birlikteliğin yüksek metastaz riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (52).

Gen ekspresyon profillemesi (GEP) çalışmaları ile bir çok gende mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonu değerlendirilmiş ve uvea melanomunu düşük metastaz riski bulunan hastalar (sınıf 1) ve yüksek metastaz riski bulunan hastalar (sınıf 2) olarak iki gruba ayrılmıştır. Onken ve arkadaşları sınıf 1’de 8 yıllık sağkalım oranını %95, sınıf 2’de ise %31 olarak bulmuşlar (53).

Daniels ve ark. büyük melanom olgularının %91’inde *GNAQ* (%47) ve *GNA11* (%44) mutasyonları olduğunu (54), Van Raamsdonk ve ark. ise Ota nevüsü ve uveal melanom olgularında *GNAQ* mutasyonu varlığını göstermişler (55).

BRCA1 ilişkili protein 1 (*BAP1*) geni 3. kromozomda (3p21) bulunmaktadır ve kanser hücrelerinde tümör baskılayıcı aktivitenin sorumlularındandır. *BAP1* mutasyonunun tümörögenезin geç safhalarında görüldüğü, hücrenin fenotipinde değişikliğe yol açtığı ve olguların %84’ünde metastatik davranışla ve sınıf 2 genetik yapı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (56). Bu sonuçlar *BAP1* yolağının sistemik metastazın önlenmesi ve tedavisi üzerine yapılan çalışmalarda hedef olabileceğini göstermiştir.

İyi prognozla ilişkilendirilmiş mutasyonlar olarak ‘splicing factor 3b subunit 1’ (SF3B1) mutasyonları uveal melanomlarda %19 oranında bulunmuştur. Bu gende mutasyon tümörögenезin geç evrelerinde görülmüş ve sınıf 1 genetik yapı ile ilişkilendirilmiştir (57). Bir başka ilgili mutasyon olan ‘eukaryotic translation initiation factor 1A’ (EIF1AX) mutasyonu da iyi prognozla ilişkilendirilen mutasyonlardan olup uveal melanomlarda %24 oranında bildirilmiştir (58).

2.1.9. Uvea Melanomlarında Tedavi

Son yıllara kadar uvea melanomlarında enükleasyon tek tedavi seçeneği iken günümüzde gözün ve mevcut görmenin korunması için alternatif radyoterapi seçenekleri tercih edilmektedir. Seçilmiş vakalarda radyoaktif plak, yüklü parçacık radyoterapi, CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi veya Gamma-knife radyocerrahisi uygulanabilmektedir.

1. Enükleasyon

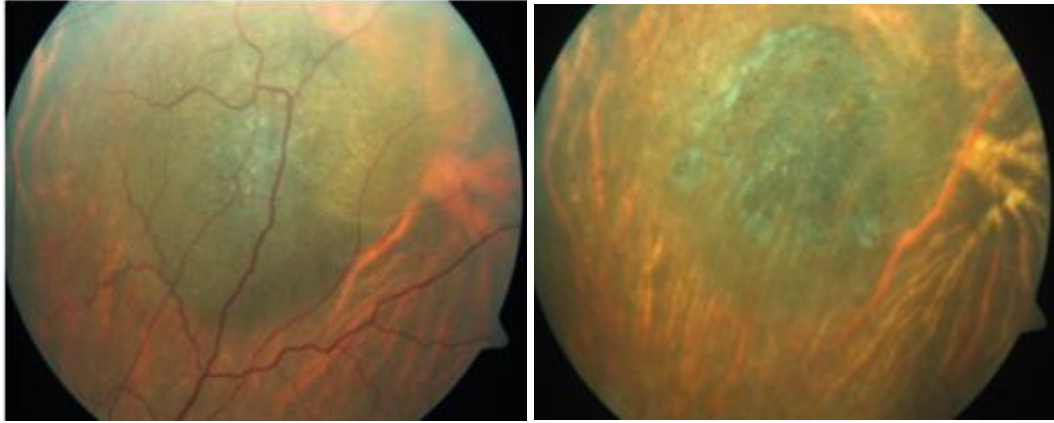
Geçmişte enükleasyon en çok tercih edilen tedavi seçeneği olmakla birlikte günümüzde görme beklentisinin olmadığı büyük uvea melanomu, optik sinir çevresi yerleşimli koroid melanomu olgularında, ileri seviyede hemoraji ve retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ile başvuran olgularda uygulanmaktadır.

2. Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapi günümüzde kalınlığı 3 mm altında ve foveaya uzaklığı 3 mm'den fazla olan küçük tümörlerde kullanılmakta olan infrared diod lazerin kullanıldığı bir yöntemdir (12). TTT'nin tek başına kullanılacağı olgular dikkatle seçilmeli, iyi görme prognozu vaad etse de uzun dönemde yüksek metastaz riskinin eşlik ettiği rekürrensler gelişebileceği unutulmamalıdır. TTT başarısızlığında ana sebep olarak tümörün intraskleral yayılımı belirtilmektedir (59). Tedavi komplikasyonları 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.

3. Plak Radyoterapi (Brakiterapi)

Brakiterapi, radyasyon kaynağının (radyoizotop) tedavi edilecek alanın içine ya da yakınına yerleştirilerek, radyoaktivitenin direkt olarak uygulanmasıdır. Orta veya geniş çaplı koroid ve siliyer cisim melanomları, mevcut görmenin korunmasının amaçlandığı olgular, büyümekte olan küçük boyutlu melanomlar, cerrahinin uygun olmadığı melanomu olan hasta grubunda tercih edilmektedir (Şekil 2.23) (60).



Şekil 2.23. Plak tedavisi öncesi ve 1 yıl sonraki melanom görüntüsü

Collaborative Ocular Melanoma Study, İ-125 plak brakiterapi ve enükleasyon uygulanan orta çaplı melanom hastalarının 12 yıllık sağkalımlarını karşılaştırmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptamamıştır. Melanoma bağlı mortalite oranları 5, 10 ve 12 yıllarda plak brakiterapi grubunda sırasıyla %10, %18 ve %21 olarak bildirilmiştir. Aynı oranlar enükleasyon grubunda sırasıyla %11, %17 ve %17 olarak belirlenmiştir (38).

Plak RT ile TTT kombine olarak uygulanırsa tamamlayıcı tedavi olarak adlandırılmaktadır. Brakiterapi ile istenen maksimum etkinlik tümör bazalinde görülürken, TTT'nin maksimum etkinliği tümör apeksinde görülmektedir. Ru-106 plak ile tedavi edilen olguların değerlendirildiği bir çalışmada tümörün yerel kontrolündeki başarısızlık %3.9 oranında görülmüş olup, tahmini metastaz oranları 5 yıl için %30.9, 10 yıl için %68.2 olarak bildirilmiştir. Bu plak ile yapılan çalışmalar, bu izotop ile uygulanan tedavinin, kalınlığı 5 mm'den yüksek tümörlerde artmış lokal rekürrens riski taşıdığını göstermiştir. Sonuç olarak kalınlığı 5 mm'den yüksek olan ve 8 mm'yi geçmeyen tümörlerde Ru-106 plak brakiterapi uygulanabilir ancak tedavi tümör apeksine yapılacak TTT ile desteklenmelidir (61, 62).

4. Yüklü Parçacık Radyoterapi

Radyasyon tedavisi olarak bir alternatif tedavi de proton ya da helyum gibi yüklü parçacık radyoterapisidir. Proton ışın tedavisinin brakiterapi ve fraksiyone stereotaktik radyoterapiden farkı tüm tümörün eşit dozda ışınlanması ve Bragg etkisiyle ışınların etkisinin ulaşması gereken son noktadan sonra hızla azalmasıdır. Bu

nedenle normal dokular radyoaktiviteden korunurken, tümör yüksek dozda ışınlanabilir ancak ışının girdiği bölgede önde kalan dokular yüksek doz radyasyona maruz kalır. Teorik olarak tüm uvea melanomları proton ışını ile tedavi edilebilirken büyük melanomlarda görme prognozu ve göz korunma oranları düşük düzeyde seyretmektedir (63).

Desjardins ve ark. 2413 uvea melanomu olgusunu tedavi ettikleri bir çalışmada metastaz oranının 5 yılda %18.5, 10 yılda %26.6 olduğunu bildirmişler. Tedavi sonrası ilk 3 yıllık dönemde lokal rekürrens 5 yıllık takipte hastaların %4'ünde, 10 yıllık takipte hastaların %10'unda görülmüştür. 8 yıllık takip sonucunda görülen komplikasyonlar hastaların %12'sinde kirpik kaybı, %8.5'inde retina dekolmanı, %23.4'ünde glokom, %6'sında kuru göz, %15'inde katarakt, %18'inde optik nöropati ve %37'sinde makulopati olmuştur (64).

5. Gamma Knife® (GK®) Stereotaktik Radyoterapi

Stereotaktik radyoterapi (SRT) foton ışınları kullanarak tümörün ışınlanmasıdır. Stereotaktik radyocerrahide tedavi dozu tek seferde verilirken fraksiyone SRT toplam doz, eşit ve küçük dozlara bölünerek verilmektedir. Stereotaktik foton ışını ile tedavinin avantajı, tümörün yerini belirlemek için cerrahi bir işlem gerekmemesi, tümör sınırlarının MRG ve BT ile belirlenmesidir (65, 66). Stereotaktik foton ışınları ile ışınlamada teknik olarak Gamma Knife, lineer hızlandırıcı veya CyberKnife kullanılır.

Oküler melanomlar için Gamma-Knife ile stereotaktik radyoterapi ilk kez Zambrano ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (67). Bu teknikte ana problem gözün fiksasyonudur. Gamma-Knife ile başarılı sonuçlar bildirilse de yüksek oranlarda radyasyon retinopatisi ve neovasküler glokom nedeniyle tercih edilmemektedir (68). Zehetmayer ve ark. plak brakiterapi için uygun olmayan 62 uvea melanomu olgusunu kapsayan çalışmalarında GK ile tedavi sonrası radyasyona bağlı asimmetrik lens opasiteleri, sekonder glokom, üveit, kirpik kaybı ve eksudatif retina dekolmanı gelişiminde; tümör lokalizasyonunun, yüksekliği ve hacminin, planlanan tedavi hacminin, total radyasyon dozunun ve hasta yaşının güçlü risk faktörleri olduğunu belirtmişlerdir. 10 Gy/Fraksiyondan fazla radyasyon dozu, radyasyona bağlı üveit oluşumunda risk faktörü olarak bildirilmiştir (69).

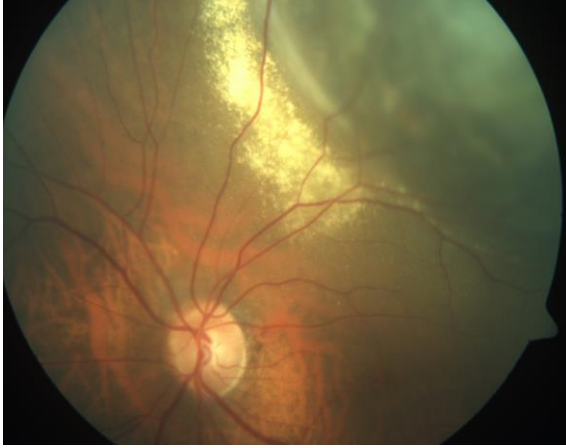
6. Hipofraksiyone Stereotaktik Radyoterapi (Cyberknife®)

CyberKnife (CK®) radyocerrahisi ilk olarak beyin tümörlerinde kullanılan bir teknik olmakla birlikte, günümüzde uvea melanomu olgularında da kullanılmaktadır. Orta ve büyük boyutlu uvea melanomlarının tedavisinde iyi bir alternatif olup, etkili, güvenilir, hasta uyumunu arttıran, non-invaziv sabitleme sistemine sahiptir. 4 cm'den küçük hedef hacimlerde doz dağılımında diğer radyoterapi tekniklerine göre ciddi avantajlarının olması, hedef hacmin her fraksiyonda tam doğrulukla ışınlanması, tedavi esnasında hedef görüntülerinin alınabilmesi sayesinde vücudun çeşitli bölgelerinde de kullanılabilir. Çeşitli SRT teknikleri üzerine yapılan bir araştırmada, risk altında olan organları korumada CK'nin GK'den daha iyi olduğu bildirilmiştir (70). Zorlu ve ark. plak radyoterapisi ve lokal rezeksiyona uygun olmayan 5 olguyu bu yöntemle tedavi ederek; 8 aylık takipte 3 hastada tümör boyutunda gerileme bildirmişler (71). Yazıcı ve ark. aynı merkezde 182 uvea melanomu olgusunu CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi (HSRT) ile tedavi ederek 5 yıllık genel sağkalımın %98, hastalıksız sağkalımın %57, rekürrensiz sağkalımın %73, metastazsız sağkalımın %69, enükleasyonsuz sağkalımın ise %73 olduğunu göstermişler (72).

2.1.10. Radyoterapi Komplikasyonları

2.1.10.1. Radyasyon Retinopatisi

Radyasyonla ilişkili oftalmik komplikasyonlar arasında, radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi, posterior uvea melanomu için radyoterapiden sonra şiddetli görme kaybının önde gelen nedenleri olup vakaların %84'ünde ortaya çıkabilir (73). Radyasyon retinopatisi, radyasyon tedavisini takiben, geç başlangıçlı, damar duvarında meydana gelen endotel hasarına bağlı retinal kapillerlerin kronik, yavaş ilerleyen, tıkaçıcı vaskülopatisidir (74). Radyasyon ile uyarılan retina anomalileri, diyabet, venöz tıkaçıcı hastalıklar ve hatta telenjiyektazik hastalıklarda görülen mikroanjyopatilere benzer. Kanamalar, yumuşak eksudalar, maküla ödemi, perivasküler kılflanma ve yeni damarlanmalar ortaya çıkabilir. Radyasyon retinopatisi, posterior uveal melanom için radyoterapi tedavisi sonrası şiddetli görme kaybının ana nedenidir (Şekil 2.24).



Şekil 2.24. CyberKnife ile HSRT sonrası radyasyon retinopatisi gelişen uvea melanomu hastası

Fundus florescein anjiografi kapiller düzeyde perfüzyon bozukluğunu gösterir ve radyasyon retinopatisi tanısının konmasında altın standarttır. Radyasyon retinopatisi gelişimini etkileyen en önemli faktörler radyasyon dozu ve radyasyon alanıdır. Otuz beş Gy radyasyon dozu altında retinopatinin nadir gelişeceği, 65 Gy üzerinde hastaların yarısında radyasyon retinopatisi gelişeceği kabul edilmektedir. Radyasyon tedavisi ile klinik bulguların ortaya çıkması için geçen süre değişkendir. Brakiterapi sonrası 5 yılda %42 oranında görülen radyasyon retinopatisi, en sık tedavi sonrası 1-2. yılda görülmüştür (75). Arka kutup, periferik retinaya göre radyasyona daha duyarlıdır.

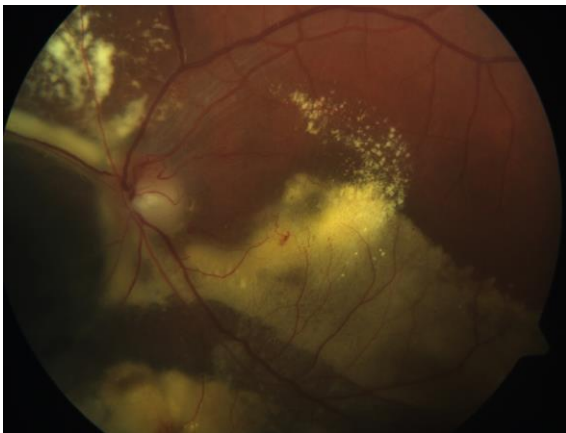
Radyasyon retinopatisi histolojisinde arteriol ve kapiller duvar kalınlaşması ve endotel hücrelerinin kaybı vardır. Histolojik olarak bu bulgular diyabetik retinopatiden farklıdır, çünkü perisitlerin başlangıçta etkilendiği diyabetik retinopatiyle karşılaştırıldığında radyasyon retinopatisinde endotel hücrelerinin erken kaybı vardır. Ayrıca, diyabetik retinopati ile karşılaştırıldığında radyasyon retinopatisinde daha az mikroanevrizma mevcut olduğu da bilinmektedir (76, 77).

Tedavide panretinal veya fokal lazer fotokoagülasyon, fotodinamik terapi, intravitreal veya perioküler triamsinolon enjeksiyonu, hiperbarik oksijen, intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) ve plak brakiterapi öncesi intravitreal silikon yerleştirilmesi gibi seçenekler mevcuttur. Tedavi almış ve almamış uvea melanomu olgularında, Missotten ve ark. aköz hümörde VEGF-A düzeylerinde

artış olduğunu göstermiş (78), Shah ve ark. uvea melanomunda vitreusta artmış VEGF düzeylerini ve bu düzeylerin radyasyon retinopatisi ile daha da yükseldiğini göz önüne alarak plak radyoterapisi ile tedavi ettikleri 418 hastanın 292'sine 4 aylık intravitreal avastin enjeksiyonunu 2 yıl boyunca uygulamış, 126 hastayı ise sadece gözlemlenmişlerdir. Takipler sonunda optik koherens tomografi ile tespit edilen makula ödemi ve radyasyon retinopatisi intravitreal avastin uygulanan grupta daha düşük oranda görülmüştür (79).

2.1.10.2. Radyasyon Optik Nöropatisi

Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, radyasyon optik nöropatisi optik sinir ve kıyazmanın radyasyona bağlı nekrozu olarak kabul edilir. Tipik olarak ani, ağrısız, tek taraflı görme kaybına sebep olur ve görme kaybı radyasyon maruziyetinden en erken 3 ay, en geç 8 yılda başlayabilir. Klinik olarak lipid birikimi ve hemorajilerin eşlik ettiği optik disk ödemi şeklinde ve zamanla hayalet damarlarla birlikte optik atrofi tablosu ile izlenir (Şekil 2.25). Tedavide sistemik ve intravitreal kortikosteroidler, hiperbarik oksijen tedavisi, antikoagülan tedavi, intravitreal anti-VEGF tedavisi denenmiştir. Finger ve Chin plak radyoterapi tedavisi sonrası radyasyon optik nöropatisi gelişen 14 koroid melanomu olgusuna en az 2 enjeksiyon olmak üzere 6-8 hafta aralıklarla intravitreal anti-VEGF uygulamışlar ve optik disk ödeminde gerileme, papiller hemorajide azalma bildirmişlerdir (80).



Şekil 2.25. CyberKnife ile HSRT sonrası radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi gelişmiş uvea melanomu hastası

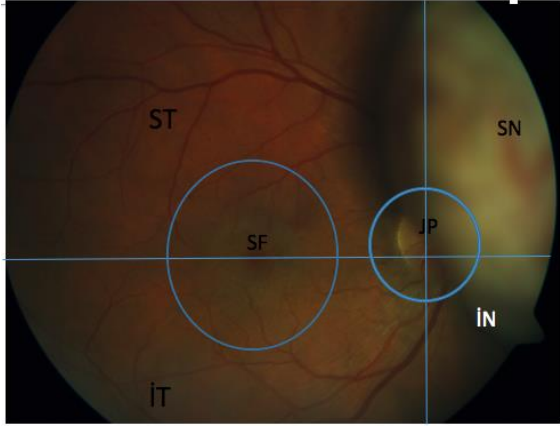
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, 2007 ve 2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oküler Onkoloji Birimi'nden CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi almış 215 uvea melanomu tanılı hastanın retrospektif olarak dosyaları taranmıştır. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (05.04.2016 tarihli GO 16/164-15) alınmıştır.

Olguların demografik bilgileri, tıbbi öyküleri, ayrıntılı oftalmolojik muayene bulguları dosyalardan alınmıştır.

3.1. Bakılan Parametreler

Bakılan parametrelere; tedavi öncesi ve sonrası görme keskinliği, tümör yerleşimi, tümör pigmentasyon durumu (melanotik, amelanotik), tedavi öncesi ve sonrası tümör büyüklüğü, tedavi sonucu tümörde regresyon ve progresyon durumu, enükleasyon durumu, enükleasyon nedeni, tümöre verilen ortalama, maksimum, lens ve optik disk radyasyon dozu, CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisini takiben oluşan radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi, radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikteliği durumu dahildir. Tedavi öncesi ve sonrası tümör büyüklüğü, tedavi sonrası tümörde regresyon ve progresyon durumu dilatasyonlu fundus muayenesi, B-mod USG, renkli fundus fotoğraf görüntüleme ve orbita MRG ile beraber değerlendirilmiş olan dosyalardan alınan bilgilerdir. Uvea melanomlarının yerleşim yeri hastaların kaydedilmiş renkli fundus fotoğrafları ve MRG-leri ile birlikte değerlendirilerek retinada superior nazal (SN), inferior nazal (İN), inferior temporal (İT), superior temporal (ST), subfoveal (SF), jukstapapiller (JP) yerleşimli olmak üzere 6 grupta toplanmıştır (Şekil 3.1). Sistemik faktörlerden bakılan parametreler ise hastaların sistemik hipertansiyonu, diabetes mellitus, hiperlipidemi, metastaz varlığı, metastaz yerleşimi, mortalite durumu ve nedenidir.



Şekil 3.1. Tümörün fundus fotoğraf görüntülemeye lokasyonunu belirlemek için 6 alandan oluşturulmuş fundus resmi

SN: Superior nazal, İN: İnférieur nazal, İT: İnférieur temporal, ST: Superior temporal, SF: Subfoveal, JP: Jukstapapiller (resimdeki tümör superior nazal yerleşimlidir).

3.2. Araştırmaya Dahil Olma ve Araştırmaya Almama Kriterleri

Araştırmaya CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi almış uvea melanomu hastalarının retrospektif olarak verileri alınmıştır.

3.3. Verilerin Toplanması

Hastaların sosyodemografik özellikleri, ayrıntılı oftalmolojik muayeneleri, sistemik hipertansiyon, Diabetes Mellitus (DM), hiperlipidemi (HL) mevcudiyeti dosyalardan kaydedilmiştir. Kaydedilmiş renkli fundus fotoğraflarından, radyoterapi tedavisi öncesi ve sonrası tümör büyüklüğü (MRG ve B-mod oküler ultrasonografi ile de birlikte değerlendirilerek COMS sınıflamasına göre sınıflandırılmış olan), tümör pigmentasyon durumu, lokasyonu, tedavi öncesi ve sonrası tümör regresyonu ve progresyonu (B-mod ultrasonografi ve MRG ile de değerlendirilerek), radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi durumları kaydedilmiştir. Tümöre verilen ortalama, maksimum, lens ve optik disk dozları bilgileri Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan elde edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Yöntem

Sayılabılır veriler yüzdeler; ölçülebilir veriler ortalama, standart sapma ya da ortanca, en büyük-en küçük değerler kullanılarak özetlenmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar ölçülebilir değişkenler için T-testi kullanılarak, sayılabılır değişkenler için Pearson ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir. Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi, radyasyon retinopatisinin radyasyon optik nöropatisi ile birlikte gelişiminin yaşa göre ayarlanarak, sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus hastalık durumları ile ilişkisi lojistik regresyon analizi kullanılarak hesaplanmıştır.



4. BULGULAR

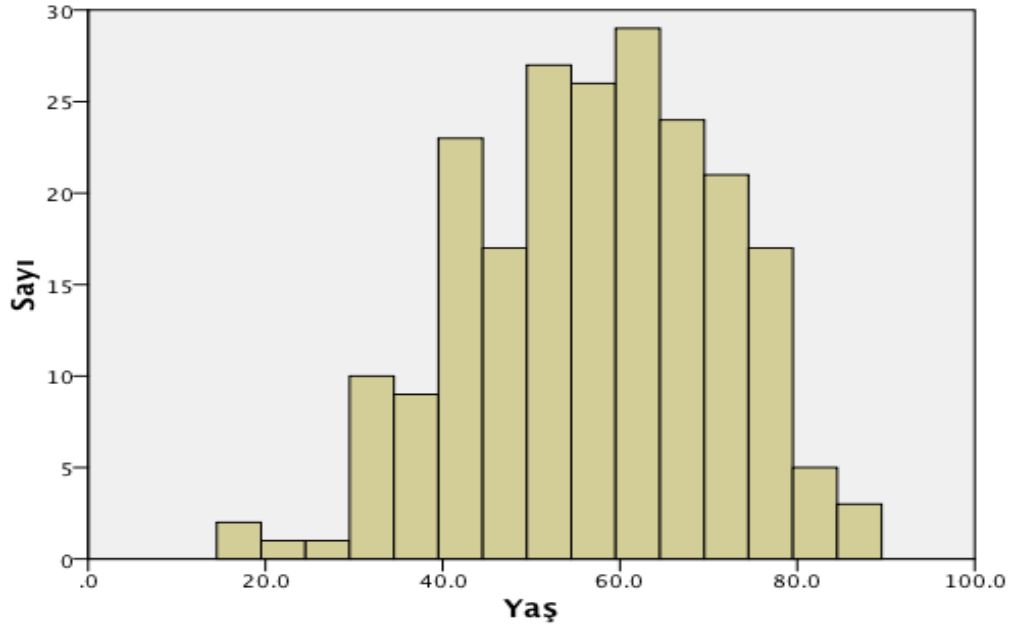
Çalışmaya uvea melanomu tanımlı CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi (HSRT) tedavisi almış 215 hasta dahil edildi. Olguların ortalama yaşı 57.2 ± 14.1 olarak bulundu. Yaş aralığı 17-89 arasındaydı (Tablo 4.1).

Hastaların 118'i (%54.9) erkek, 97'si (%45.1) kadındı. Uvea melanomu olan erkeklerin kadınlara göre daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4.1) (Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların sosyodemografik özellikleri

UM	Sayı	%
Hasta	215	%100
Cinsiyet (kadın/erkek)	97/118	%45.1/%54.9
Yaş (ortalama)	57.2 ± 14.1	
min-max	17-89	

UM: Uvea melanomu



Şekil 4.1. Uvea melanomlarında yaş sıklığı

Hastaların ortalama takip süresinin 54.4 ± 19.8 ay olarak hesaplandı.

Uvea melanomu hastalarının sistemik hastalıklar ile birlikteliğine bakıldığında 123 (%57.2) uveal melanom hastasının sistemik hipertansiyonu (HT), 51 (%23.7) hastanın diabetes mellitusu (DM), 66 (%30.7) hastanın hiperlipidemisi (HL), 26 (%12.1) hastanın sistemik hipertansiyon ve hiperlipidemi birlikteliği (HT+HL), 7 (%3.3) hastanın diabetes mellitus ve sistemik hipertansiyon birlikteliği (DM+HT), 37 (%17.2) hastanın ise sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus ve hiperlipidemi (HT+DM+HL) durumu birlikteliği olduğu değerlendirildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Uvea melanomu hastalarının sistemik hastalıklarla birlikteliği

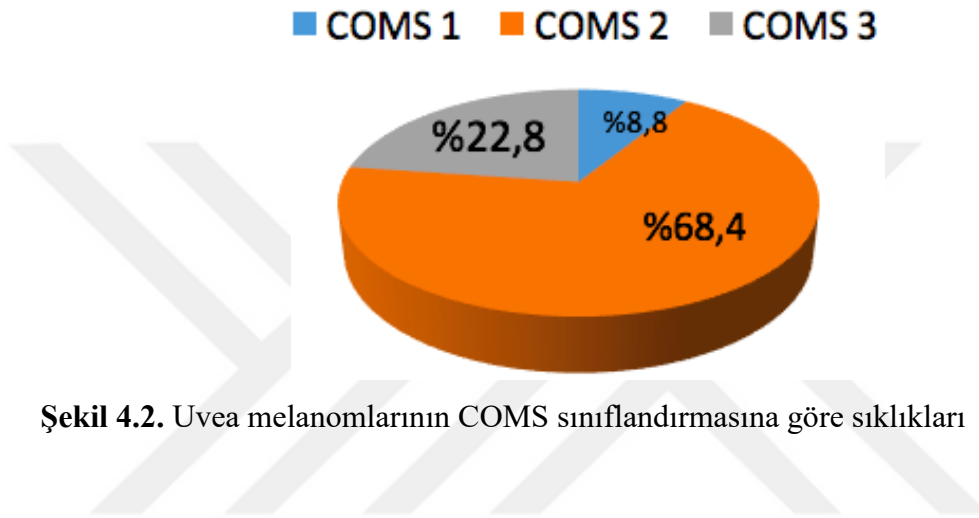
Sistemik Hastalık	Sayı (%)
HT	123 (%57.2)
HL	66 (%30.7)
DM	51 (%23.7)
HT+HL	26 (%12.1)
HT+DM	7 (%3.3)
HT+DM+HL	37 (%17.2)

HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes mellitus

Uvea melanomu olgularının COMS sınıflandırmasına göre tümör büyüklükleri değerlendirildiğinde hastaların 19'da (%8.8) küçük (COMS 1), 147'sinde (%68.4) orta boyutlu (COMS 2), 49'da (%22.8) büyük (COMS 3) tümörler olduğu saptandı. Orta büyüklükteki tümörler sayı ve yüzde olarak çokluk teşkil etmekteydi (Tablo 4.3) (Şekil 4.2).

Tablo 4.3. Uvea melanomlarının COMS sınıflandırmasına göre sıklıkları

Uvea Melanomu	Sayı (%)
COMS 1 (küçük)	19 (%8.8)
COMS 2 (orta)	147 (%68.4)
COMS 3 (büyük)	49 (%22.8)
Toplam	215 hasta

**Şekil 4.2.** Uvea melanomlarının COMS sınıflandırmasına göre sıklıkları

Uvea melanomlarının fundusta yerleşim dağılımına baktığımızda 26 hastada (%12.1) lezyonun superior nazalde, 32 hastada (%14.9) inferior nazalde, 61 hastada (%28.4) inferior temporalde, 49 hastada (%22.8) superior temporalde, 22 hastada (%10.2) subfoveal, 25 hastada (%11.6) ise jukstapapiller yerleştiği görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Uvea melanomlarında lezyonların lokasyon dağılımı

Tümör Lokasyonu	Sayı (%)
Superior nazal (SN)	26 (%12.1)
İnferior nazal (İN)	32 (%14.9)
İnferior temporal (İT)	61 (%28.4)
Superior temporal (ST)	49 (%22.8)
Subfoveal (SF)	22 (%10.2)
Jukstapapiller (JP)	25 (%11.6)
Toplam	215 (%100)

Tümör pigmentasyon durumuna göre melanotik ve amelanotik tümörlerin dağılımı incelendiğinde 31 (%14.4) uvea melanomu hastasında amelanotik, 184 (%85.6) hastada ise melanotik uvea melanomunun olduğu görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Amelanotik ve melanotik uvea melanomlarının sıklıkları

UM	Sayı (%)
Amelanotik UM	31 (%14.4)
Melanotik UM	184 (%85.6)
Toplam	215 (%100)

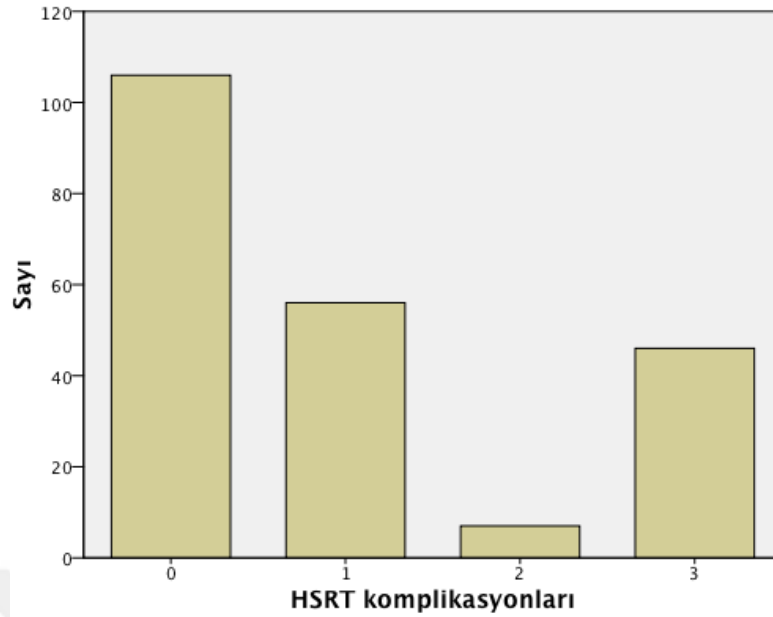
Uvea melanomu olgularından CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi (HSRT) sonrası radyasyon komplikasyonlarından değerlendirdiğimiz radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi, radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisinin birlikte gelişiminin olduğu görülen 109 (%50.6) hasta varken, 106 (%49.3) hastada ise değerlendirdiğimiz HSRT komplikasyonları gelişmemiştir. Bu bulgu tedavi sonrası hastaların yaklaşık olarak yarısında komplikasyon gelişmediğini, yine yaklaşık olarak yarısında ise komplikasyon geliştiğini göstermektedir.

Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi komplikasyonları gelişen 109 hastadan radyasyon retinopatisi (RR) gelişen 56 (%51.3) hasta, sadece radyasyon optik nöropatisi (RON) gelişen 7(%6.4), radyasyon retinopatisinin radyasyon optik nöropatisi (RR+RON) ile beraber geliştiği görülen ise 46 (%42.2) hasta vardı. Radyasyon retinopatisinin tekbaşına diğer iki radyoterapi komplikasyonlarına göre daha fazla görüldüğü saptandı (Tablo 4.6) (Şekil 4.3).

Tablo 4.6. HSRT tedavisi sonrası gelişmiş komplikasyon sıklığı

HSRT komplikasyonları	Sayı (%)
RR	56 (%51.4)
RON	7 (%6.4)
RR+RON	46 (%42.2)
Toplam	109 (%100)

HSRT: Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi RR: Radyasyon retinopatisi, RON: Radyasyon optik nöropatisi, RR+RON: Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikteliği durumu



Şekil 4.3. HSRT tedavisi sonrası komplikasyon gelişmiş uvea melanomu hasta sıklıkları

0: HSRT komplikasyonu gelişmeyen hastalar, 1: Radyasyon retinopatisi, 2: Radyasyon optik nöropatisi, 3: Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikteliği

Radyasyon retinopatisinin (RR) görüldüğü hastalardan 20'si (%35.7) kadın, 36'sı (%64.3) erkek, sadece radyasyon optik nöropatisi (RON) gelişen hastalardan 2'si (%28.6) kadın, 5'i (%71.4) erkek, radyasyon optik nöropatisi ve radyasyon retinopatisi durumu birlikte gelişen kadın ve erkek sayı ise 23 (%50) kadın, 23 (%50) erkek olmak üzere eşit olduğu görüldü. HSRT tedavisi sonrası gelişen her üç komplikasyonun da kadın erkek ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. RR, RON, RR+RON'un cinsiyet ile ilişki durumu

	K / E (%)	UM	p değeri
RR	20/36 (%35.7/%64.3)	56	p=0.100
RON	2/5 (%28.6/%71.4)	7	p=0.371
RR+RON	23/23 (%50/%50)	46	p=0.453

Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır.

Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve radyasyon retinopatisinin radyasyon optik nöropatisi ile birlikte geliştiği durumun tümör pigmentasyon durumu ile ilişkisi incelendi. Elli altı hastada gelişmiş RR, tümörün amelanotik ve melanotik pigmentasyon durumu ile karşılaştırıldığında RR gelişen 11 (%19.6) hastada amelanotik, 45 (%80.4) hastada ise melanotik tümörün olduğu görüldü. 7 hastada gelişmiş RON'un 2'sinde (%28.6) amelanotik, 5'de (%71.4) ise melanotik tümörün olduğu saptandı. Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişimi bulunan 46 hastada da bakıldığında, 6 (%13) hastada amelanotik, 40 (%87) hastada ise melanotik tümörün olduğu görülerek HSRT komplikasyonlarının her üçünün de gelişiminde tümör pigmentasyon durumunun etkin olmadığı istatistiksel olarak hesaplanarak değerlendirildi ($p=0.352$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. RR, RON ve RR+RON birlikteliği durumlarının tümör pigmentasyon durumu ile karşılaştırılması

HSRT komplikasyonları		Tümör tipi		Toplam
		Amelanotik	Melanotik	
YOK	Sayı	12	94	106
	%	%11.3	%88.7	%100
RR	Sayı	11	45	56
	%	%19.6	%80.4	%100
RON	Sayı	2	5	7
	%	%28.6	%71.4	%100
RR+RON	Sayı	6	40	46
	%	%13	%87	%100
Toplam	Sayı	31	184	215
	%	%14.4	%85.6	%100

$p=0.352$, Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır.

Tümör büyüklüğünün HSRT komplikasyonları gelişimindeki rolünü incelemek için tümör büyüklüğü ve HSRT komplikasyonları (RR, RON, RR+RON) karşılaştırıldı. Collaborative Ocular Melanoma Study sınıflamasına göre küçük boyutlu tümörler grubunda sınıflanan 19 tümörün 7'sinde (%36.8) RR, 2'sinde

(%10.5) RON, 3'ünde (%15.8) RR+RON geliştiği, 7'sinde (%36.8) ise HSRT tedavi komplikasyonu gelişmediği saptandı. Collaborative Ocular Melanoma Study'ye göre orta boyutlu tümörler grubunda sınıflanan 147 tümörün 38'de (%25.9) RR, 3'de (%2) RON, 38'de (%25.9) RR+RON geliştiği görülürken 68'de (%46.3) HSRT tedavi komplikasyonu gelişmediği hesaplandı. Collaborative Ocular Melanoma Study'ye göre büyük boyutlu tümörler grubuna dahil edilen 49 tümörden 11'de (%22.4) RR, 2'de (%4.1) RON, 5'de ise (%10.2) RR+RON birlikteliği durumu gelişti. Otuz birinde ise hiç bir komplikasyonun gelişmediği saptanarak tümör büyüklüğü ile RR, RON, RR+RON'un gelişimi arasında istatistiksel olarak ilişki olmadığı görüldü ($p=0.056$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Tümör büyüklüğünün HSRT tedavi komplikasyonları ile karşılaştırılması

Tümör büyüklüğü	HSRT komplikasyonları				Toplam
	YOK	RR	RON	RR+RON	
COMS 1 (küçük) Sayı	7	7	2	3	19
%	%36.8	%36.8	%10.5	%15.8	%100
COMS 2 (orta) Sayı	68	38	3	38	147
%	%46.3	%25.9	%2	%25.9	%100
COMS 3 (büyük) Sayı	31	11	2	5	49
%	%63.3	%22.4	%4.1	%10.2	%100
Toplam Sayı	106	56	7	46	215
%	%49.3	%26	%3.3	%21.4	%100

$p=0.056$, Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır

Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişen hastaların yaşla ilişkisi incelendi. Radyasyon retinopatisi gelişen 56 uvea melanomu hastasının ortalama yaşı 57.0 ± 12.9 olup, radyasyon retinopatisi gelişmeyen 159 hastanın da ortalama yaş değeri bu değere yakındı (57.3 ± 14.5). Radyasyon retinopatisi gelişen hastaların yaşla ilişkisinin olmadığı RR gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırılarak görüldü ($p=0.898$). Radyasyon optik nöropatisi gelişen 7 uvea melanomu hastasının ortalama yaşı 51.1 ± 18.3 olup, RON gelişmeyen 208 hastanın ortalama yaşının ise 57.5 ± 13.9 olduğu

görüldü. Radyasyon optik nöropatisinin gelişiminin de yaşla ilişkisinin olmadığı RON gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırılarak görüldü ($p=0.242$). Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişen 46 uvea melanomu hastasının ortalama yaşı 54.5 ± 14.4 iken bu durumun olmadığı 169 hastanın ortalama yaşı 58.0 ± 14.0 idi. Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişen hastaların da yaşla ilişkisinin olmadığı RR+RON gelişen hastalar ile bu durum gelişmeyen hastalar karşılaştırılarak hesaplandı ($p=0.130$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. RR, RON, RR+RON gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşla ilişkisinin karşılaştırılması

		Sayı	Yaş	p değeri
RR	<i>var</i>	56	57.0 ± 12.9	$p=0.898$
	<i>yok</i>	159	57.3 ± 14.5	
RON	<i>var</i>	7	51.1 ± 18.3	$p=0.242$
	<i>yok</i>	208	57.5 ± 13.9	
RR+RON	<i>var</i>	46	54.5 ± 14.4	$p=0.130$
	<i>yok</i>	169	58.0 ± 14.0	

Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır

Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi komplikasyonlarının uvea melanomlarının yerleşim yerleri ile ilişkisi de çalışmamızda incelendi. Radyasyon retinopatisi gelişimi görülen 56 hastada 8 lezyonun (%14.3) lokasyonu superior nazal, 5 lezyonun (%8.9) inferior nazal, 20 lezyonun (%35.7) inferior temporal, 12 lezyonun (%21.4) superior temporal, 6 lezyonun (%10.7) subfoveal, 5 lezyonun (%8.9) ise jukstapapiller alan olduğu değerlendirilerek tümör lokasyonları ile radyasyon retinopatisi gelişimi arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p=0.535$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Radyasyon retinopatisinin tümör lokasyonları ile ilişkisi

			Radyasyon retinopatisi		Toplam
			yok	var	
Lokasyon	SN	Sayı	18	8	26
		%	11.3%	14.3%	12.1%
	İN	Sayı	27	5	32
		%	17.0%	8.9%	14.9%
	İT	Sayı	41	20	61
		%	25.8%	35.7%	28.4%
	ST	Sayı	37	12	49
		%	23.3%	21.4%	22.8%
	SF	Sayı	16	6	22
		%	10.1%	10.7%	10.2%
	JP	Sayı	20	5	25
		%	12.6%	8.9%	11.6%
Toplam		Sayı	159	56	215
		%	100.0%	100.0%	100.0%

SN: Superior nazal, İN: İnférieur nazal, İT: İnférieur temporal, ST: Superior temporal, SF: Subfoveal, JP: Jukstapapiller.

p=0.535, Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır

Radyasyon optik nöropatisi gelişen hastaların tümör lokasyonları ile ilişkisine RON gelişen hasta sayının az olması nedeni ile istatistiksel hesaplama yapılamadığı için bakılmadı. Radyasyon optik nöropatisi ve radyasyon retinopatisinin birlikte geliştiği 46 olgunun tümör lokasyonları ile ilişkisi incelendiğinde 5 lezyonun (%10.9) superior nazal, 5 lezyonun (%10.9) inferior nazal, 14 lezyonun (%30.4) inferior temporal, 10 lezyonun (%21.7) superior temporal, 5 lezyonun (%10.9) subfoveal yerleşimli, 7 lezyonun (%15.2) ise jukstapapiller yerleşimli olduğu hesaplanarak tümör lokasyonları ile RR+RON birlikte gelişimi durumu arasında da istatistiksel olarak ilişki olmadığı saptandı (p=0.914) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. RR+RON birlikte geliştiği olguların tümör lokasyonları ile ilişkisi

			RR+RON		Toplam
			yok	var	
Lokasyon	SN	Sayı	21	5	26
		%	12.4%	10.9%	12.1%
	İN	Sayı	27	5	32
		%	16.0%	10.9%	14.9%
	İT	Sayı	47	14	61
		%	27.8%	30.4%	28.4%
	ST	Sayı	39	10	49
%		23.1%	21.7%	22.8%	
SF	Sayı	17	5	22	
	%	10.1%	10.9%	10.2%	
JP	Sayı	18	7	25	
	%	10.7%	15.2%	11.6%	
Toplam		Sayı	169	46	215
		%	100.0%	100.0%	100.0%

p=0.914, Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır

İki yüz on beş uvea melanomu olgusunun CK ile HSRT tedavisi sonrası tümörde regresyon ve progresyon durumu değerlendirildiğinde tedavi sonrası 170 (%79.1) hastada tümörün regrese, 45 (%20.9) hastada ise tümörün progrese olduğu görüldü (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. CyberKnife ile HSRT tedavisi sonrası regrese ve progrese tümörlerin sıklıkları

HSRT sonrası durum	Sayı (%)
HSRT sonrası regresyon	170 (%79.1)
HSRT sonrası progresyon	45 (%20.9)
Toplam	215 (%100)

Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavi komplikasyonları üzerinde tedavi sonrası tümörlerin regrese veya progresse olmasının etkisi de çalışmamızda incelendi. Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi sonrası uvea melanomunun regresyonu görülen 170 hastanın 83’de (%48.8) HSRT komplikasyonu gelişmediği, 40’da (%23.5) RR, 6’sında (%3.5) RON, 41’de (%24.1) ise RR+RON gelişimi görüldü. CyberKnife sonrası uvea melanomu progresyonu görülen 45 hastanın 24’de (%53.3) HSRT komplikasyonu gelişmediği, 15’de (%33.3) RR, 1’de (%2.2) RON, 5’de (%11.1) RR+RON gelişimi görüldü. Bu sonuçlara göre tedavi sonrası tümörlerde regresyon veya progresyon durumunun HSRT komplikasyonları gelişimi ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.214$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. HSRT sonrası tümör durumunun HSRT komplikasyonları gelişimi ile ilişkisi

HSRT komplikasyonları	HSRT sonrası tümör durumu	
	regresyon	progresyon
YOK	83 %48.8	24 %53.3
RR	40 %23.5	15 %33.3
RON	6 %3.5	1 %2.2
RR+RON	41 %24.1	5 %11.1
Toplam	170 %100	45 %100

$p=0.214$, Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır.

CyberKnife ile HSRT tedavisi sonrası enükleasyon yapılan olgu sayı 50 (%23.3) idi. Enükleasyon yapılmayan olgu sayının ise 165 (%76.7) olduğu hesaplanarak enükleasyon yapılmayan hasta sayısının yüksek oran teşkil ettiği dikkatçekiçiydi (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. HSRT tedavisi sonrası enükleasyon durumu sıklığı

	Sayı (%)
Enükleasyon yapılan UM	50 (%23.3)
Enükleasyon yapılmayan UM	165 (%76.7)
Toplam	215 (%100)

Hastaların enükleasyon nedenleri tümörde progresyon (22 göz, %44), retina dekolmanı (7 göz, %14), ekstraskleral yayılım (11 göz, %22), neovasküler glokom (9 göz, %18), bağımsız ikinci odak gelişimi (1 göz, %2) idi (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Enükleasyon nedenleri sıklıkları

	Enükleasyon nedenleri					Toplam
	progresyon	RD	ekstraskleral yayılım	neovasküler glokom	ikinci odak	
	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	Sayı %	
Enükleasyon	22 %44	7 %14	11 %22	9 %18	1 %2	50 %100

RD: Retina dekolmanı.

Collaborative Ocular Melanoma Study'ye göre tümör büyüklükleri ile enükleasyon durumu arasında ilişki incelendiğinde enükleasyon yapılan 50 gözde küçük boyutlu tümörlere hiç enükleasyon yapılmazken, 28 (%56) orta boyutlu tümörü, 22 (%44) büyük boyutlu tümörü olan uvea melanomlu gözlere enükleasyon yapıldığı görüldü. Hastaların enükleasyon durumu ile tümör büyüklükleri arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu küçük boyutlu tümörlere enükleasyon yapılmazken orta ve büyük boyutlu tümörlere enükleasyon yapıldığı görülerek istatistiksel olarak görüldü ($p<0.05$) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Tümör büyüklüğü ile enükleasyon durumu arasında ilişki

			Tümör büyüklüğü (COMS'a göre)			Toplam
			büyük	orta	küçük	
Enükleasyon	olmayan	Sayı	27	119	19	165
		%	16.4%	72.1%	11.5%	100.0%
	olan	Sayı	22	28	0	50
		%	44.0%	56.0%	0.0%	100.0%
Toplam		Sayı	49	147	19	215
		%	22.8%	68.4%	8.8%	100.0%

p<0.05, Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır.

Çalışmamızda 215 uvea melanomu olgusunun kaydedilmiş fundus fotoğraf görüntülerinden lezyonların makulaya ve diske mesafesi 1 disk çapı (~1.8 mm) baz alınarak tek tek ölçüldü. Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve bu iki durumun birlikteliğinin gelişiminde tümörün makulaya ve diske mesafesinin etkisinin olup olmadığı incelendi. Her üç durumda da tümör-makula ve tümör-disk mesafeleri birbirine yakın ölçülerde olup istatistiksel olarak RR, RON ve RR+RON gelişiminde etkili olmadıkları görüldü (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. RR, RON, RR+RON gelişimi ile tümör-makula ve tümör-disk mesafesi arasındaki ilişki

			Tümör-makula mesafesi (mm) p	Tümör-disk mesafesi (mm) p
RR	var	56	2.88±2.25	2.96±2.09
	yok	159	2.79±2.30	2.87±2.36
			p=0.784	p=0.808
RON	var	7	2.97 ± 3.26	1.68±1.62
	yok	208	2,81 ± 2,30	2.95±2.36
			p=0.980	p=0.156
RR+RON	var	46	2.51±1.90	2.51±2.24
	yok	169	2.89±2.37	3.0±2.30
			p=0.311	p=0.202
Toplam		215		

Radyasyon retinopatisinin gelişimi ile HT, HL ve DM arasındaki ilişki yaştan bağımsız olarak lojistik regresyon ile analiz edildiğinde yaş ve HL'nin önemsiz, DM ve HT'nin ise önemli risk faktörleri olduğu bulunmuştur. Buna göre diabetes mellitusu olan hastalar, olmayanlara göre RR geliştirme açısından 0.302 (Güvenilirlik indeksi %95:0.116-0.788) kat daha fazla riske sahip olduğu görülerek diabetes mellitusu olmayan hastaların RR gelişiminde DM olanlara göre 3.33 kat daha riskli oldukları hesaplandı (p=0.014). Hipertansiyonu olan hastaların olmayanlara göre RR geliştirme açısından 11.497 (Güven Aralığı %95: 4.566-28.948) kat daha fazla riske sahip oldukları lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek görüldü (p<0.001) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. RR gelişiminde yaştan bağımsız olarak HT, DM, ve HL'nin etkisi

	B	Standart hata	P değeri	Odds oranı	Odds oranı için %95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Yaş	-.017	.014	.226	.983	.957	1.010
HL(1)	-.094	.424	.825	.911	.396	2.092
DM(1)	-1.197	.489	.014	.302	.116	.788
HT(1)	2.442	.471	.000	11.497	4.566	28.948
Sabit	-1.444	.771	.061	.236		

GA: Güven Aralığı
Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

Radyasyon optik nöropatisi gelişiminde HT, HL ve DM'nin etkisi tekbaşına RON gelişen hasta sayının az olduğundan dolayı değerlendirilmesi istatistiksel olarak uygun bulunmadı.

Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişimi ile HT, HL, ve DM arasındaki ilişki de lojistik regresyon ile analiz edildiğinde yaş, DM ve HL'nin önemsiz, HT'nin ise önemli risk faktörü olduğu görüldü. Bu analize göre HT'si olan hastaların, olmayanlara göre radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikteliği gelişimi için 8.302 (Güven aralığı %95: 3.260-21.190) kat daha fazla risk oluşturdukları görüldü (p<0.001) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. RR+RON gelişiminde yaştan bağımsız olarak HT, DM, HL'nin etkisi

	B	Standart hata	P değeri	Odds oranı	Odds oranı için %95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Yaş	-.039	.015	.008	.962	.934	.990
HL(1)	-.655	.456	.151	.519	.212	1.269
DM(1)	-.021	.494	.966	.979	.372	2.580
HT(1)	2.118	.477	.000	8.312	3.260	21.190
Sabit	-.293	.757	.699	.746		

GA: Güven Aralığı
Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

Radyasyon retinopatisi gelişimi ile sistemik hipertansiyon ve hiperlipidemi durumu birlikteliği arasındaki ilişki de yaştan bağımsız olarak lojistik regresyon analizi ile incelendi. Bu analizle yaş önemsiz, HT+HL'si olan hastaların ise olmayanlara göre radyasyon retinopatisi geliştirme açısından 4.143 (Güven aralığı %95: 1.775-9.674) kat daha fazla riske sahip oldukları görüldü (p=0.001) (Tablo 4.21).

Tablo 4.21. RR gelişiminde yaştan bağımsız olarak HT ve HL birlikteliğinin etkisi

	B	Standart hata	P değeri	Odds oranı	Odds oranı için %95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Yaş	-.004	.011	.700	.996	.973	1.018
HT+HL(1)	1.422	.433	.001	4.143	1.775	9.674
Sabit	-.291	.701	.678	.747		

GA: Güven Aralığı
Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

Radyasyon retinopatisi gelişimi ile yaştan bağımsız olarak sistemik hipertansiyon ve diabetes mellitus birlikteliği durumu arasındaki ilişki HT+DM'si olan hasta sayının az olması nedeniyle lojistik regresyon ile istatistiksel analizinin yapılması uygun görülmedi.

Radyasyon retinopatisi gelişimi ile hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus durumu birlikteliği arasındaki ilişki yaştan bağımsız olarak lojistik regresyon ile incelendi. Bu analizle yaş ve HL+DM+HT'nin RR gelişiminde önemsiz risk faktörleri olduğu istatistiksel olarak görüldü ($p=0,134$) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. RR gelişiminde HT+HL+DM'nin yaştan bağımsız etkisi

	B	Standart hata	P değeri	Odds oranı	Odds oranı için %95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Yaş	.003	.011	.783	1.003	.981	1.026
HL+DM+HT(1)	-.733	.489	.134	.481	.184	1.253
Sabit	-1.480	.729	.042	.228		

GA: Güven Aralığı
Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisinin birlikteliği durumunun gelişimi ile hipertansiyon ve hiperlipidemi durumu birlikteliği arasındaki ilişki de yaştan bağımsız olarak lojistik regresyon ile incelendi. Bu analizle yaş ve HT+HL'nin RR+RON gelişiminde önemsiz risk faktörleri olduğu istatistiksel olarak görüldü ($p=0.386$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. RR+RON gelişiminde HT ve HL birlikteliğinin yaştan bağımsız etkisi

	B	Standart hata	P değeri	Odds oranı	Odds oranı için %95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Yaş	-.019	.012	.116	.981	.959	1.005
HT+HL(1)	.418	.482	.386	1.518	.590	3.906
Sabit	-.090	.720	.900	.914		

GA: Güven Aralığı
Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikteliği durumunun gelişimi ile HT+HL+DM birlikteliği arasındaki ilişki de yaştan bağımsız olarak lojistik regresyon ile incelendi. Bu analizle yaş ve HT+HL+DM'nin de RR+RON gelişiminde önemsiz risk faktörleri olduğu istatistiksel olarak görüldü ($p=0.998$) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. RR+RON gelişiminde HT+HL+DM'nin yaştan bağımsız etkisi

	B	Standart hata	P değeri	Odds oranı	Odds oranı için %95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Yaş	-.018	.012	.147	.982	.959	1.006
HL+DM+HT(1)	.001	.478	.998	1.001	.393	2.553
Sabit	-.298	.761	.696	.742		

GA: Güven Aralığı
Lojistik regresyon analizi kullanılmıştır

Sistemik hipertansiyonu olan hastaların olmayanlara göre ve sistemik hipertansiyonu ile hiperlipidemisi birlikte mevcut olan hastaların da bu durumu olmayanlara göre radyasyon retinopatisi gelişiminde daha fazla risk oluşturduğu istatistiksel olarak çalışmamızın önemli, dikkatedeğer sonuçlarından biriydi. Bir diğer önemli ve anlamlı sonucumuz ise radyasyon retinopatisi ile radyasyon optik nöropatisinin birlikteliği durumunun gelişiminde sistemik hipertansiyon ve hiperlipidemi durumunun bu durumun olmadığı hastalara göre daha fazla risk oluşturdukları idi.

Uvea melanomlu 215 olgunun Hacettepe Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan alınan ortalama radyasyon dozu, maksimum, lens ve optik disk dozu değerleri ile HSRT komplikasyonları arasındaki ilişki çalışmamızda incelenen bir diğer bulgulardı. Ortalama radyasyon dozu, maksimum, lens ve optik disk dozu değerleri RR, RON gelişen ve gelişmeyen hastalarda birbirine yakın olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikteliği durumu gelişen ve bu durumun gelişmediği hastalarda ortalama radyasyon dozu, maksimum ve lens dozu değerleri birbirine yakın iken, optik disk dozu değeri ise

RR+RON gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı yüksekti ($p=0.022$) (Tablo 4.25). Buradan optik diske alınan radyasyon dozunun RR+RON birlikteliği gelişiminde etkili olduğu sonucuna varmaktayız.

Tablo 4.25. Radyasyon dozları ile HSRT komplikasyonları gelişimi arasındaki ilişki

	Sayı	Radyasyon dozu (cGy)	Maksimum doz (cGy)	Lens dozu (cGy)	Optik disk dozu (cGy)	
RR	var	56	4525±1503	5449±1896	2006±1719	2122±1542
	yok	159	4585±1439	5445±1772	2068±1576	2246±1393
	p değeri		0.790	0.989	0.825	0.580
RON	var	7	4057±1680	4766±2022	1449±1468	2381±1510
	yok	208	4586±1446	5470±1794	2073±1611	2207±1432
	p değeri		0.344	0.311	0.350	0.753
RR+RON	var	46	4936±1295	5906±1675	1730±1377	2657±1113
	yok	169	4469±1480	5323±1819	2138±1655	2099±1483
	p değeri		0.053	0.054	0.159	0.022
Toplam	215					

T-testi kullanılmıştır.

Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi almış uvea melanomu olgularının tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri değerleri de incelendi. Görme keskinlikleri logMAR eşeli ile değerlendirildi. Sadece ışık hissi olan ve ışık hissi olmayan (absolü) gözlerin görme keskinliklerinin logMAR eşeli ile karşılığı olmadığı için bu iki değere ayrıca bakıldı. Görme keskinlikleri logMAR ile değerlendirilebilen 139 hastanın HSRT tedavisi öncesi ortalama görme keskinlikleri 0.47 ± 0.58 iken, tedavi sonrası 1.49 ± 1.11 olup tedavi sonrası görme keskinlikleri tedavi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı ($p<0.001$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. HSRT tedavisi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri

GK (logMAR ile)	Sayı	Ortalama
HSRT öncesi GK	139	0.47±0.58
HSRT sonrası GK	139	1.49±1.11

GK: Görme keskinliği.

p<0.001, Eşleştirilmiş örneklem için T-testi

LogMAR ile değer verilemeyen görme düzeyleri de tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldı. Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi öncesi ışık hissi olan 5 (%2.3) gözün tedavi sonrası 2'sinde ışık hissi kalmaya devam ettiği, 1'de absolye ilerlediği, 2 gözde ise enükleasyon ile sonuçlandığı görüldü. Tedavi öncesi görme düzeyi absö olan 1 gözün ise tedavi sonrası enükleasyon ile sonuçlandığı da değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası görme keskinlikleri değeri Tablo 4.27'da verilmiştir.

Tablo 4.27. Tedavi öncesi ve sonrası logMAR ile görme keskinlikleri değerleri

Tedavi öncesi GK (logMAR ile)	Sayı	Tedavi sonrası GK (logMAR ile)	Sayı
Işık hissi	5	Işık hissi	19
Absölü	1	Absölü	10
logMAR 3.0	21	Enükleasyon	47
logMAR 2.0	2	logMAR 3.0	42
logMAR 1.3	7	logMAR 2.0	13
logMAR 1.0	19	logMAR 1.3	11
logMAR 0.8	1	logMAR 1.0	24
logMAR 0.7	13	logMAR 0.8	2
logMAR 0.5	13	logMAR 0.7	7
logMAR 0.4	13	logMAR 0.5	4
logMAR 0.3	18	logMAR 0.4	5
logMAR 0.2	44	logMAR 0.3	11
logMAR 0.1	58	logMAR 0.2	11
		logMAR 0.1	9
Toplam	215		215

GK: Görme keskinliği

Uvea melanomlu hastaların sistemik metastaz açısından taranmasının hayati önemli olduğu bilinmektedir. Ortalama 54 aylık takipte hastaların 27’de (%12.5) metastaz gelişimi görüldü. Bu hastalardan 16’da (%59.2) karaciğer metastazı, 4 (%14.8) hastada akciğer metastazı, 7 (%26) hastada çoklu metastaz (karaciğer, akciğer, kemik, böbrek metastazları birlikteliği) olduğu hesaplandı (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Farklı lokasyonlarda gelişmiş metastaz sıklıkları

Metastaz lokasyonları	Sayı %
Karaciğer metastazı	16 (%59.2)
Akciğer metastazı	4 (%14.8)
Çoklu metastaz	7 (%26)
Toplam	27 %100

Çalışmamızda metastaz oranlarının COMS’a göre tümör büyüklükleri ile ilişkisi de incelendi. Metastaz gelişen 27 hastadan COMS’a göre küçük boyutlu tümörü olan 1 hasta (%3.7), orta boyutlu tümörü olan 16 hasta (%59.3), büyük boyutlu tümörü olan ise 10 hasta (%37) olduğu görülerek tümör büyüklüğü ile metastaz gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.132$) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Tümör büyüklüğü ile metastaz gelişimi arasında ilişki

			Metastaz gelişimi		Toplam
			yok	var	
COMS	büyük	Sayı	39	10	49
		%	20.7%	37.0%	22.8%
	orta	Sayı	131	16	147
	%	69.7%	59.3%	68.4%	
	küçük	Sayı	18	1	19
	%	9.6%	3.7%	8.8%	
Toplam		Sayı	188	27	215
		%	87.4%	12.6%	100%
			100%	100%	

$p=0.132$, Pearson ki-kare analizi kullanılmıştır.

Olgulardan 7 (%3.3) hastanın mortal seyr ettiği görülerek, 7 hastanın da mortalite nedeni farklı lokasyonlardaki metastazlardı.

Mortal seyr eden 7 hastadan karaciğer metastazına bağlı mortalitenin 4 hastada (%57.1), çoklu organ metastazına bağlı 2 hastada (%28.6), 1 hastada (%14.3) ise akciğer metastazına bağlı olduğu hesaplanarak istatistiksel olarak karaciğer metastazına bağlı mortalite sayının daha yüksek olduğu görüldü.



5. TARTIŞMA

Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi malign tümördür. Ortalama tanı yaşı 60 olup, Amerika Birleşik Devletleri'nde insidansı milyonda 5.1 olarak bildirilmiştir (1, 18). Erkeklerde daha sık görülmektedir (erkek 5.8/milyon, kadın 4.4/milyon) (9). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde erkeklerde uvea melanomu daha sık görüldü.

Günümüzde uvea melanomlarının radyoterapi ile tedavisinde TTT, plak radyoterapi, proton ışın tedavisi, Gamma-knife stereotaktik radyoterapi, lineer hızlandırıcı ve CyberKnife ile hipofraksiyone sterotaktik radyoterapi tedavi seçenekleri vardır. Singh ve ark. yaptıkları meta-analiz sonucunda, küçük melanom olgularında primer TTT sonrası rekürrens oranlarının ortalama %17 (%8-56) arasında olduğunu gözlemlemişler ve bunların %7'sinin sklera dışı yayılım şeklinde olduğunu bildirmişlerdir (81). Tümör rekürrensi en yüksek oranda (%45) Pan ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilmiştir (82). TTT başarısızlığında, tedaviye dirençli komplikasyon varlığında, intra ya da ekstraskleral tümör yayılımında enükleasyon uygulanmakta ve bu oran Shields ve ark.'nın (83) çalışmasında %1, Aaberg ve ark.'nın (84) çalışmasında %8.8 olarak belirtilmektedir.

Collaborative Ocular Melanoma Study İ-125 plak brakiterapi ve enükleasyon ile tedavi edilen orta çaplı melanom hastalarının sağkalım sonuçlarını karşılaştırmıştır. On iki yıllık mortalite sonuçlarında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Melanoma bağlı mortalite oranları 5, 10 ve 12 yıllarda plak brakiterapi grubunda sırasıyla %10, %18 ve %21 olarak bildirilmiştir. Aynı oranlar enükleasyon grubunda sırasıyla %11, %17 ve %17 olarak belirlenmiştir. Plak brakiterapi ile 5 yıl ve daha fazla gözün korunma oranının %85 olduğu rapor edilmiştir (38). Ru-106 plak ile tedavi edilen olguların değerlendirildiği bir çalışmada ise tümörün yerel kontrolündeki başarısızlık %3.9 oranında görülmüş olup, tahmini metastaz oranları 5 yıl için %30.9, 10 yıl için %68.2 olarak bildirilmiştir (61). Sagoo ve ark.'nın yaptığı çalışmada, plak brakiterapi 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 (85).

Proton radyoterapi ile tedavi edilen büyük çaplı koroidal tümörlü 2645 hastada gözün korunma oranlarının, 5 yılda %88.9, 10 yılda %86.2, 15 yılda %83.7 iken, toplamda enükleasyon oranının %8.5 olduğunu Egger ve ark. bildirmişler (86). Desjardins ve ark. 2413 uveal melanom olgusunu tedavi ettikleri seride 5 yılda %18.5, 10 yılda %26.6 oranında metastaz bildirmişlerdir. Lokal rekürens 5 yıllık takipte hastaların %4'ünde, 10 yıllık takipte hastaların %10'unda en sık tedavi sonrası ilk 3 yıllık dönemde görülmüştür (64).

Gamma-knife ile de uveal melanom tedavisinde başarılı sonuçlar bildirilmiştir (87). Tedavi ile ilişkili yan etki oranlarının yüksek olması nedeni ile araştırmacılar sonraki uygulamalarda doz düşüşüne yönelmişlerdir. Zehetmayer ve ark. fraksiyonasyonun kritik organlar üzerine faydalı etkisinden yararlanmak amacı ile toplam 45-70 Gy'i GK ile 1-3 fraksiyonda uygulamışlardır (69). 10 Gy/Fraksiyondan fazla yüksek radyasyon dozu, radyasyona bağlı üveit oluşumunda risk faktörü olarak bildirilmiştir. Halen, en uygun doz ve fraksiyon sayısı net olarak tanımlanamamıştır.

Uvea melanomlarında mevcut olan tedavi seçeneklerinin farklı yan etkileri olduğu bilinmektedir. Literatürde brakiterapi sonrası 5 yılda %42 oranında radyasyon retinopatisi olduğu görülmüştür (75). Bianciotto ve ark. plak brakiterapi tedavisi uygulanan 3842 hastada, 5 yılda %5.8, 10 yılda %7 ve 15 yılda %7 oranında radyasyon retinopatisi ve %15.1'de vitreus hemorajisi gelişimi olduğunu göstermişler (88, 89).

Proton radyoterapi tedavisi sonrası Desjardins ve ark. yaklaşık 8 yıllık takip sonucunda tedavinin yan etkileri olarak uvea melanomu hastalarının %12'sinde kirpik kaybı, %8.5'inde retina dekolmanı, %23.4'ünde glokom, %6'sında kuru göz, %15'inde cerrahi gerektirecek katarakt, %18'inde optik nöropati ve %37'sinde makulopati görmüşler (64). Guyer ve ark. ise proton ışın tedavisi sonrası %90 oranında radyasyon makulopatisi oluştuğunu bildirmişlerdir (90).

Gamma-knife ile uvea melanomlarında uygulanan yüksek tedavi dozlarına bağlı hastaların çoğunda büyük oranda ciddi yan etkiler tespit edilmiştir. Stereotaktik çerçevenin yerleştirilmesi invaziv bir işlem olduğundan, GK ile fraksiyone tedaviler sıklıkla uygulanamamaktadır. Zehetmayer ve ark.'nın çalışmasında GK ile tedavi sonrası radyasyona bağlı yeni asimetrik lens opasiteleri, sekonder glokom (GİB>21 mmHg ve/veya antiglokomatöz tedavi gerektiren), üveit, optik nöropati, radyasyon

retinopatisi, vitreus hemorajisi, kirpik kaybı ve eksudatif retina dekolmanı gelişimi gibi ciddi yan etkiler görülmüştür (69). Diğer en sık görülen yan etki ise stereotaktik çerçeve ve göz kaslarının sütüre edilmesine bağlı gelişen ciltaltı ve subkonjonktival kanama olduğu belirtilmiştir.

Uvea melanomu radyoterapisinde uygulanan tekniklerin çoğunda invaziv işlemler uygulanmaktadır. Ancak CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi ile UM tedavisinde, göz immobilizasyonu retrobulber anestezi ile sağlanmakta, baş immobilizasyonu için ise non-invaziv termoplastik maske yeterli olmaktadır. Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapinin uvea melanomu tedavisinde tümör regresyonu açısından iyi sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Zorlu ve ark. plak radyoterapisi ve lokal rezeksiyona uygun olmayan 5 olguyu tedavi ederek 8 aylık takipte 3 hastada tümör boyutunda gerileme bildirmişlerdir (71). Muacevic ve ark. 20 olguluk bir seride CyberKnife ile HSRT tedavisi sonrası tüm olgularda lokal kontrol elde ederek kısa takip döneminde glokom izlenmediğini göstermişler (91). Yazıcı ve ark. hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi almış 182 uvea melanomu hastasının %75’de lokal kontrolün sağlandığını, %25’de ise progresyon geliştiğini bulmuşlardır (72). Aynı çalışmada 2 yıllık metastaz oranının %9, mortalite oranının %2 olduğu belirlenmiştir. CyberKnife ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi sonrası en sık rastlanan yan etki radyasyon retinopatisi olup (%42), daha az oranlarda optik nöropati (%11), katarakt (%15) ve neovasküler glokom görülmektedir (%3) (72). Bizim çalışmamızda CK ile HSRT tedavisi sonrası ortalama 54 ayda regresyon %79 hastada, progresyon %21 hastada görüldü. Metastaz oranı ortalama 54 ayda %12.5, mortalite oranı %3.3, enükleasyon oranı ise %23.3 olarak değerlendirilmiş olup enükleasyon nedenleri tümörde progresyon (%44), ekstraskleral yayılım (%22), neovasküler glokom (%18), retina dekolmanı (%14), bağımsız ikinci odak gelişimi (%2) idi. Çalışmamızda radyoterapi komplikasyonlarından değerlendirdiğimiz radyasyon retinopatisi %51.4 hastada, radyasyon optik nöropatisi %6.4 hastada, radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikteliği durumu ise %42.2 hastada geliştiği görüldü.

Uvea melanomlarında farklı radyoterapi tedavileri sonrası çeşitli çalışmalarda radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi gelişimi sıklıkları incelenmiş olup, plak radyoterapi tedavisini takiben %42 hastada radyasyon retinopatisi olduğu

literatürde bildirilmiştir (75). Seibel ve ark. uvea melanomu tanılı 1127 hastalık bir seride proton radyoterapi tedavisi sonrası %68.1 hastada sadece radyasyon retinopatisi, %41 hastada ise izole radyasyon optik nöropatisi geliştiğini göstermişler (92). Gamma-knife radyocerrahi ile 32 hastalık bir seride hastaların %84'ünde radyasyon retinopatisi geliştiği görülmüştür (73). Bizim çalışmamızda CK ile HSRT tedavisi sonrası radyasyon retinopatisi %51 hastada, izole optik nöropati ise %6.4 hastada görüldüğü değerlendirildi.

Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi oluşumunu etkileyen faktörler çalışmamızda incelediğimiz diğer önemli parametrelerdi. Literatürde sadece bir kaç olgu sunumu şeklinde diyabetik, hipertansif veya daha önce kemoterapi tedavisi almış hastaların radyasyon retinopatisine daha yatkın olduğu bilgisi verilmektedir (76, 77, 93). Brown ve ark. bir olgu sunumunda, foveaya Co-60 plak ışınlanması ile verilen 4500 radyasyon dozunun diyabetik bir hastada radyasyon retinopatisine neden olduğunu göstermişler (93). Viebahn ve ark. da bir olgu sunumunda, önceden var olan erken evre diyabetik retinopati, önceki kemoterapi ve radyasyon tedavisinin kombine etkilerinin yeterli, güvenli, uygun fraksiyonda olduğu düşünülen dış ışın radyasyonuna rağmen fulminan bir retinopatiye neden olduğunu açıklamışlar (77).

Bir vaka sunumunda Gupta ve ark. total rinektomi ve sonrasında radyoterapi almış tip 2 diabetes mellitus ve hipertansiyon hikayesi olan 1 hastanın 1 yıl sonraki bulanık görme, fundustaki arka kutup ve makuladaki belirgin iskemik durumunu ilk başta diyabetik retinopati ile karıştırsalar da görüntünün özellikle hastanın geçmiş hikayesi de gözönüne alınarak diyabetik retinal değişikliklerden daha çok radyasyon retinopatisi olduğunu daha olası teşhis düşünmüşler (94).

Daha önce yaştan bağımsız olarak HSRT tedavisi almış çok sayıda uvea melanomu hastasında radyasyon retinopatisi ve sistemik hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus ilişkisini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Biz çalışmamızda bu ilişkiyi araştırarak yaştan bağımsız olarak sistemik hipertansiyonun radyasyon retinopatisi gelişiminde önemli risk faktörü olduğunu gördük. Radyasyon retinopatisi geliştirme açısından sistemik hipertansiyonu olan hastaların, hipertansiyonu olmayan hastalara göre 11 kat daha fazla risk oluşturdukları lojistik regresyon analizi ile

istatistiksel olarak hesaplandı. Ayrıca sistemik hipertansiyonun radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi (RR+RON) birlikte geliştiği durum için de önemli risk faktörü olduğu çalışmamızın diğer önemli sonuçlarındandı. Bu lojistik regresyon analizinde de yaş faktörü ekarte edildi. Nitekim sistemik hipertansiyonu olan hastaların RR+RON birlikte gelişiminde sistemik hipertansiyonu olmayan hastalara göre 8 kat daha fazla riske sahip oldukları görüldü.

Çalışmamızda sistemik hipertansiyon ve hiperlipidemi durumunun birlikte izlendiği olguların da radyasyon retinopatisi gelişiminde önemli risk faktörü olduğu dikkat çekici bir başka sonucumuzdu. Burada da yaş faktörünü ekarte ederek radyasyon retinopatisi gelişiminde sistemik hipertansiyonu ve hiperlipidemisi beraber izlenen hastaların bu iki durumun da olmadığı hastalara göre istatistiksel olarak 4 kat daha fazla risk oluşturdukları görüldü.

Bizim çalışmamız sistemik hipertansiyonu ve sistemik hipertansiyonun hiperlipidemi ile birlikte izlendiği hastalarda radyasyon retinopatisinin görülme sıklığının arttığı önemli mesajını vererek bu hastaların hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrollerinin daha sık, düzenli yapılması, regülasyonu konusunda hastaları uyarmamızı önermektedir. Sistemik hipertansiyonun bir vaskülopati olduğunu bilerek buradan radyasyon retinopatisi ile ilişkisini daha detaylı açıklamasını sağlayacak bu konuda daha ileri çalışmaların varlığına ihtiyaç doğuyor.

Çalışmamızda diabetes mellitusu olan uvea melanomlu hastalarda radyasyon retinopatisi gelişimi ile ilişki sonuçları daha farklı bulundu. Diabetes mellitusu olmayan hastaların radyasyon retinopatisi gelişimi için diabeti olan hastalara göre çalışmamızda 3.3 kat daha fazla risk oluşturdukları görüldü. Literatürde bu durumu açıklayacak bir bulgu ve çalışma bulunmamaktadır.

Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisinde mevcut tedavi seçeneklerine fokal veya panretinal lazer fotokoagülasyon, fotodinamik tedavi, intravitreal anti-VEGF ajanlar, intravitreal veya perioküler triamsinolon asetonid, intravitreal deksametazon implantı dahildir (95). Bizim merkezimizden yapılan bir çalışmada radyasyon retinopatisi olan 7 hastada intravitreal deksametazon implantı tedavisi ile ağırlıkla anatomik olmak üzere anatomik ve fonksiyonel düzelme gösterilmiştir (96).

Langmann ve ark. tarafından 35-80 Gy arasında değişen dozlarda GK SRC uygulanan 60 olgunun %35'inde ciddi yan etkiler görülmüştür. Bu yan etkilere özellikle büyük tümörlerde (tümör taban çapı 10 mm ve üstü) veya siliyer cisim komşuluğu olanlarda rastlanılmıştır. (87). Bizim çalışmamızda tümör büyüklüğü ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi komplikasyonlarından radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve bu iki durumun birlikteliği gelişimi arasında ilişki bulunmadı.

Haas ve ark.'nın çalışmasında ise ortalama 50 Gy radyasyon dozu ile tedavi edilen 32 koroid melanomlu hastada radyasyon dozu ve klinik bulgular arasında korelasyon olmadığı bildirilmiştir (73). Bizim çalışmamızda da ortalama radyasyon dozu ile radyasyon komplikasyonlarından incelediğimiz radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve bu iki durumun birlikte gelişimi arasında ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda radyasyon retinopatisinin, radyasyon optik nöropatisinin ve radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisinin birlikte gelişimi ile cinsiyet arasındaki ilişkiye bakıldığında cinsiyetin RR, RON ve RR+RON gelişimi ile ilişkili olmadığı görüldü. Literatürde bu radyoterapi komplikasyonları ile cinsiyet ilişkisini araştıran çalışmalar yoktur.

Başka bir çalışmada Gamma-knife stereotaktik radyocerrahi ile tedavi edilmiş 75 olguya ait sonuçlar incelenmiştir. Ortanca marjinal tümör dozu 31,4 Gy (20-76,5 Gy) olduğu bildirilmiştir. Optik yolağın tek fraksiyonda 9 Gy üzerinde doza maruz kaldığı durumlarda optik nöropatiye daha sık rastlanılmıştır (97). Bizim çalışmamızda radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisinin gelişiminde optik diskin aldığı dozun etkili olmadığı görülmüş olup ancak radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte geliştiği olgularda optik disk dozunun (optik disk dozu=2657±1113 cGy) bu durumun gelişmediği olgulara (optik disk dozu=2099±1483 cGy) göre daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Dunavoelgyi ve ark. bir çalışmalarında tümörlerin çoğunun makulaya ve optik diske 3 mm'den daha yakın yerleşimli olmasından dolayı yan etki oranlarının yüksek olduğunu vurgulamışlar (65). Bizim çalışmamızda ise tümör-disk ve tümör-makula mesafesi ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi komplikasyonlarından ele

aldığımız radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikteliği gelişimi arasında bu ilişki saptanmadı.

Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi sonrası amaç sadece hastalığı ortadan kaldırmak ve metastaz riskini azaltmak olmayıp, eğer mümkün ise hastanın görme fonksiyonunu da en etkin şekilde koruyabilmektir. Ancak tümör büyüklükleri, yüksek radyasyon dozu, tümör yerleşimi, başlangıçta azalmış görme keskinliği gibi faktörler tedavi sonrası görme düzeylerini belirleyen belirteçler olup yapılan çalışmalarda da HSRT sonrası görme düzeylerinin düşme nedenlerini açıklamaktadır. Muller ve ark.'nın çalışmasında LINAK FSRT uygulanan 35 olgunun ortalama 25 aylık takibinde tedavi öncesi ortalama 0.21 olan görme keskinliğinin tedaviden 2 yıl sonra 0.06'ya düştüğü gösterilmiştir (98). Bizim çalışmamızda da 54 aylık takip süresince benzer olarak CK ile HSRT tedavisi öncesi logMAR eşeli ile değerlendirilen ortalama 0.47 düzeyinde olan görme keskinliğinin tedavi sonrası 1.49'a düştüğü görüldü.

Daha önce tümör pigmentasyon durumu ile radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi ve bu iki durumun birlikte gelişimi arasında ilişki araştırılmamıştır. Tümör pigmentasyon durumuna göre çalışmamızda melanotik lezyonlar (%85.6) amelanotik lezyonlara (%14.4) göre yüksek oranda idi. Biz çalışmamızda tümör pigmentasyon durumunun (amelanotik, melanotik) radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi ve iki durumun birlikte gelişimi ile ilişkisini inceledik ve amelanotik ve melanotik lezyonların radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve iki durumun birlikteliğinin gelişiminde etkili olmadığını gördük. Aynı zamanda çalışmamızda uveal melanomların koroidde altı lokasyonda yerleşim dağılımının da radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve bu iki durumun birlikteliği gelişimi ile ilişkisini de incelediğimizde koroidde lezyon lokasyonları ile radyasyon retinopatisi ve optik nöropatisi gelişimi arasında ilişki olmadığını istatistiksel olarak gördük. Literatürde bu konuda bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Metastatik yayılım hematojen yolla gerçekleşir ve en sık karaciğer metastazı (%93) görülür (48). Bizim çalışmamızda da metastaz gelişen hastalardan %59.2'de karaciğer metastazı geliştiği görüldü. Literatürde metastaz oranları tümör boyutlarına göre incelendiğinde küçük tümörlerde %12, orta boyutlu tümörlerde %26, büyük tümörlerde ise %49 olduğu gösterilmiştir (39). Çalışmamızda metastaz oranlarının

COMS'a göre tümör büyüklükleri ile ilişkisi de buna benzer sonuçlanarak küçük boyutlu tümörlerde (%3.7) orta (%59.3) ve büyük boyutlu tümörlere (%37) göre metastaz oranının daha az olduğu görüldü.

Yaklaşık %90 başarı oranı ile brakiterapi ve eksternal radyoterapi (yükü parçacık, stereotaktik radyoterapi veya gamma knife radyocerrahi) küçük ve orta boyuttaki tümörler için en sık uygulanan tedavi yöntemi iken büyük tümörler için enükleasyon hala en sık uygulanan tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda da CyberKnife ile HSRT tedavisi sonrası enükleasyon yapılan uveal melanomlar COMS'a göre orta (%56) ve büyük boyutlu tümörler (%44) olup küçük boyutlu tümörlere enükleasyon yapılmadığı görüldü. Bu olguların bir kısmında tedaviye yanıtızsızlık ya da takiplerde rekürrens gelişebileceği ve göz koruyucu tedavi uygulanan olguların da bir kısmının takip süresince enükleasyon gerektirebileceği akılda tutulmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Collaborative Ocular Melanoma Study'ye göre tümör büyüklüğü ile enükleasyon durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunarak COMS'a göre küçük boyutlu tümörlere CyberKnife ile HSRT sonrası hiç enükleasyon yapılmazken orta ve büyük boyutlu tümörlere enükleasyon uygulandı.
2. Radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisinin birlikte gelişimi durumu ile optik diskin aldığı radyasyon dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.
3. Sistemik hipertansiyonu olan hastalarda yaştan bağımsız olarak radyasyon retinopatisi gelişiminin 11 kat daha fazla görüldüğü hesaplanarak sistemik hipertansiyon ile radyasyon retinopatisi arasında anlamlı ilişki bulundu.
4. Diabetes mellitusu olmayan hastalarda yaştan bağımsız olarak radyasyon retinopatisi gelişiminin 3.3 kat daha fazla olduğu hesaplanarak diabetes mellitus ile radyasyon retinopatisi arasında anlamlı ilişki bulundu.
5. Sistemik hipertansiyon olan hastalarda yaştan bağımsız olarak radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişiminin 8 kat daha fazla görüldüğü hesaplanarak sistemik hipertansiyon ile radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu.
6. Sistemik hipertansiyon ve hiperlipidemisi beraber izlenen hastalarda yaştan bağımsız olarak radyasyon retinopatisi gelişimi 4 kat daha fazla olduğu görüldü. HT ve HL birlikteliği ile radyasyon retinopatisi gelişimi arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı.
7. Hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi sonrası 54 aylık izlemde uvea melanomu hastalarının görmesinin tedavi öncesine göre anlamlı azaldığı istatistiksel olarak görüldü.

8. Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisinin birlikte gelişimi ile cinsiyet arasında ilişki bulunmadı.
9. Uvea melanomlu hastaların yaşı ile radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi bu iki durumun beraber gelişimi arasında ilişki bulunmadı.
10. Tümör pigmentasyon durumu ile radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisinin birlikte gelişimi arasında ilişki bulunmadı.
11. Collaborative Ocular Melanoma Study sınıflandırmasına göre tümör büyüklükleri ile radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve bu iki durumun birlikte geliştiği durum arasında ilişki bulunmadı.
12. Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi ve radyasyon retinopatisi birlikte gelişimi ile uvea melanomlarının koroidde yerleşim yerleri arasında ilişki bulunmadı.
13. Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi, radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişimi ile hipofraksiyone stereotaktik radyoterapi tedavisi sonrası tümör durumu (regresyon, progresyon) arasında ilişki bulunmadı.
14. Radyasyon retinopatisi, radyasyon optik nöropatisi, radyasyon retinopatisi ve radyasyon optik nöropatisi birlikte gelişimi ile tümör-disk, tümör-makula mesafesi arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı.
15. Orta büyüklükteki tümörlerde metastaz gelişimi sayı olarak göreceli yüksek bulunsa da tümör büyüklüğü ile metastaz gelişimi arasında ilişki anlamlı bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-15.
2. Hu D, Yu G, Bedikian A, Metastatic uveal melanoma therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin*. 2006;46(1):151-66.
3. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(11):4651-9.
4. Bell JD, Wilson MW. Choroidal Melanoma: Natural history and management Options. *Cancer Control* 2004;11(5):296-303.
5. Loercher AE, Harbour JW. Molecular genetics of uveal melanoma. *Curr Eye Res*. 2003;27(2):69-74.
6. Finger PT, Chin K, Jacob CE. 18-Fluorine-labelled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography/computed tomography standardised uptake values: a non-invasive biomarker for the risk of metastasis from choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(10):1263-6.
7. Tarlan B, Kiratlı H. Uveal Melanoma: Current trends in diagnosis and management. *Turk J Ophthalmol*. 2016;46(3):123-37.
8. Singh A, Bergman L, Seregard S. Uveal Melanoma: epidemiologic aspect. *Ophthalmol Clin N. Am* 2005;18(1):75-84.
9. Patel M, Smyth E, Chapman PB, Wolchok JD, Schwartz GK, Abramson DH, et al. Therapeutic implications of the emerging molecular biology of uveal melanoma. *Clin Cancer Res*. 2011;17(8):2087-100.
10. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. 547-53.
11. Hu DN, Wakamatsu K, Ito S, McCormick SA. Comparison of eumelanin and pheomelanin content between cultured uveal melanoma cells and normal uveal melanocytes. *Melanoma Res*. 2009;19(2):75-9.

12. Mashayekhi A, Shields CL, Rishi P, Atalay HT, Pellegrini M, McLaughlin JP, Patrick KA, Morton SJ, Remmer MH, Parendo A, Schlitt MA, Shields JA. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 391 cases: importance of risk factors in tumor control. *Ophthalmology*. 2015;122(3):600-9.
13. Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivela T. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2003;110(11):2223-34.
14. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8033 cases. *Retina*. 2012;32(7):1363-72.
15. Collaborative Ocular Melanoma Study G, Boldt HC, Byrne SF, Gilson MM, Finger PT, Green RL, et al. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1390-7.
16. Isager P, Osterlind A, Engholm G, Heegaard S, Lindegaard J, Overgaard J, Storm HH. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943- 97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005;12(7):223-32.
17. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956-61.
18. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881-5.
19. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1784-9.
20. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):981-7.
21. Singh U, Kaushik S, Pandav SS, Dogra MR, Powari M, Das A. Papillary carcinoma thyroid presenting as a choroidal metastasis. Report of a case and brief review of literature. *Indian J Ophthalmol* 2003 Mar;51(1):81-3.

22. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmol.* 2008;115(1):116–26.
23. Singh AD, Kaiser PK, Sears JE, Gupta M, Rundle PA, Rennie IG. Photodynamic therapy of circumscribed choroidal haemangioma. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11):1414-8.
24. Henderson E, Margo CE. Iris melanoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(2):268-72.
25. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Luo W, Furuta M, Shields JA. Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults. *J AAPOS.* 2012;16(1):10-6.
26. Girkin CA, Goldberg I, Mansberger SL, Shields JA, Shields CL. Management of iris melanoma with secondary glaucoma. *J. Glaucoma.* 2002;11(1):71–4.
27. Shields CL, Shields PW, Manalac J, Jumroendararasame C, Shields JA. Review of cystic and solid tumors of the iris. *Oman J Ophthalmol.* 2013;6(3):159-64.
28. Frost AD. Leiomyoma of the Iris: Report of a Case. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1936. 34:86-97.
29. Jang J, Kaliki S, Eagle RC, Shields JA, Shields CL. Multicavitary ciliary body melanoma presenting as a cyst. *Oman J Ophthalmol.* 2013;6(1):48-50.
30. Singh AD. Tumors of the uvea: benign melanocytic tumors. *Essentials of Ophthalmic Oncology.* 2009:73.
31. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(1):54-60.
32. Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(5):645-50.
33. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, Walker B, Garoon R, Bucci M, Feinstein E, Pesch A, Gonzalez C, Lally SE, Mashayekhi A, Shields JA. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma

- metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(8):993-1003.
34. Seddon JM, Gragoudas ES, Glynn RJ, Egan KM, Albert DM, Blitzer PH. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(9):1274-80.
 35. Martorano LM, Winkelmann RR, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Campbell SM. Ocular melanoma and the BAP1 hereditary cancer syndrome: implications for the dermatologist. *Int J Dermatol.* 2014;53(6):657-63.
 36. Wiesner T, Obenauf AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, Windpassinger C, Wackernagel W, Loy S, Wolf I, Viale A, Lash AE, Pirun M, Socci ND, Rütten A, Palmedo G, Abramson D, Offit K, Ott A, Becker JC, Cerroni L, Kutzner H, Bastian BC, Speicher MR. Germline mutations in BAP1 predispose to melanocytic tumors. *Nat Genet.* 2011;43(10):1018-21.
 37. Hu D, McCormick SA. Progress in the studies of etiology, epidemiology and pathogenesis of ocular melanomas. *Eye Sci.* 2011;26(1):18-22.
 38. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(7):969-82.
 39. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, Kelly CC, Rudich DS, Nagori AV, Wakade OA, Mehta S, Forte L, Long A, Dellacava EF, Kaplan B, Shields JA. Metastasis of uveal melanoma millimeter- by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(8):989-98.
 40. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2066-71.
 41. Kivelä T. Diagnosis of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:1-15.

42. Giuliari GP, McGowan HD, Pavlin CJ, Heathcote JG, Simpson ER. Ultrasound biomicroscopic imaging of iris melanoma: a clinicopathologic study. *Am J Ophthalmol.* 2011;151(4):579-85.
43. Espinoza G, Rosenblatt B, Harbour JW. Optical coherence tomography in the evaluation of retinal changes associated with suspicious choroidal melanocytic tumors. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(1):90-5.
44. Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumours. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(3):222-32.
45. Midena E, Parrozzani R. Biopsies in uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:81-95.
46. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivelä T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology.* 2000;107(8):1443-9.
47. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, Shields CL. Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retina.* 2005;25(6):767-71.
48. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Hawkins BS, Hayman JA, Jaiyesimi I, Jampol LM, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Straatsma BR, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. 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.* 2005;123:1639-43.
49. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, Glynn RJ, Walsh SM, Finn SM, Munzenrider JE, Spar MD. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1991;98(3):383-9.
50. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet.* 1996;347(9010):1222-5.
51. Horsman DE, Sroka H, Rootman J, White VA. Monosomy 3 and isochromosome 8q in a uveal melanoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 1990;45(2):249-53.

52. Sisley K, Rennie IG, Parsons MA, Jacques R, Hammond DW, Bell SM, Potter AM, Rees RC. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 1997;19(1):22-8.
53. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res*. 2004;64(20):7205-9.
54. Daniels AB, Lee JE, MacConaill LE, Palescandolo E, Van Hummelen P, Adams SM, DeAngelis MM, Hahn WC, Gragoudas ES, Harbour JW, Garraway LA, Kim IK. High throughput mass spectrometry-based mutation profiling of primary uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):6991-6.
55. Van Raamsdonk CD, Bezroukove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457(7229):599-602.
56. Matatall KA, Agapova OA, Onken MD, Worley LA, Bowcock AM, Harbour JW. BAP1 deficiency causes loss of melanocytic cell identity in uveal melanoma. *Cancer*. 2013;13:371.
57. Harbour JW, Roberson ED, Anbunathan H, Onken MD, Worley LA, Bowcock AM. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor SF3B1 in uveal melanoma. *Nat Genet*. 2013;45(2):133-5.
58. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, Rahmann S, Metz C, Bornfeld N, van de Nes J, Klein-Hitpass L, Hinnebusch AG, Horsthemke B, Lohmann DR, Zeschnigk M. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet*. 2013;45(8):933-6.
59. Zaldivar RA, Aaberg TM, Sternberg P, et al. Clinicopathologic findings in choroidal melanomas after failed transpupillary thermotherapy. *Am J Ophthalmol* 2003;135(5):657-63.

60. Nag S, Quivey J, Earle JD, et al. The American brachytherapy society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2003;56(2):544-55.
61. Verschueren KM, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE, Ketelaars M, Klijsen FL, Haeseker BI, Ligtenberg SM, Keunen JE, Marijnen CA. Long-term outcomes of eye-conserving treatment with Ruthenium(106) brachytherapy for choroidal melanoma. *Radiother Oncol.* 2010;95(3):332-8.
62. Bartlema YM, Oosterhuis JA, Journée-De Korver JG, Tjho-Heslinga RE, Keunen JE. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy in choroidal melanoma: 5 years' experience. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(11):1370-3.
63. Conway RM, Poothullil AM, Daftari IK, Weinberg V, Chung JE, O'Brien JM. Estimates of ocular and visual retention following treatment of extra- large uveal melanomas by proton beam radiotherapy. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(6):838-43.
64. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, Cassoux N, Dendale R, Mazal A, Delacroix S, Sastre X, Plancher C, Asselain B. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:41-57.
65. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, Sacu S, Kircher K, Georgopoulos M, Georg D, Zehetmayer M, Poetter R. 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.* 2011;81:199-205.
66. Zehetmayer M. Stereotactic photon beam irradiation of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012;49:58-65.
67. Zambrano A CA, Bunge HJ, et al. Radiochirurgia estereotaxica de los melanomas uveales. Protocollo de tratamiento. *Archivos de Oftalmologica de Buenos Aires* 1989;64:49-56.

68. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(1):40-4.
69. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, Ertl A, Heinzl H, Ruhswurm I, Georgopoulos M, Dieckmann K, Pötter R. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol*. 2000;55(2):135-44.
70. Daftari IK, Petti PL, Shrieve DC, Phillips TL. Newer radiation modalities for choroidal tumors. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46(1):69-79.
71. Zorlu F, Selek U, Kiratli H. Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol* 2009;94(1):111-7.
72. Yazici G, Kiratli H, Ozyigit G, Sari SY, Cengiz M, Tarlan B, Mocan BO, Zorlu F, Stereotactic Radiosurgery and Fractionated Stereotactic Radiotherapy for the Treatment of Uveal Melanoma, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(1):152-8.
73. 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(5):909-13.
74. Seregard S, Pelayes DE, Singh AD. Radiation therapy: posterior segment complications. *Dev Ophthalmol*. 2013;52:114-23.
75. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(5):609-14.
76. Zamber RW, Kinyoun JL: Radiation retinopathy. *West J Med* 1992;157(5):530-3.
77. Viebahn M, Barricks ME, Osterloh MD: Synergism between diabetic and radiation retinopathy: case report and review. *BJO*. 75: 629-632.
78. Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, Zijlmans HJ, Lau C, Eilers PH, Keunen JE, Jager MJ. Vascular endothelial growth factor in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(10):1428-34.

79. Shah SU, Shields CL, Bianciotto CG, Iturralde J, Al-Dahmash SA, Say EA, Badal J, Mashayekhi A, Shields JA. Intravitreal bevacizumab at 4-month intervals for prevention of macular edema after plaque radiotherapy of uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2014;121(1):269-75.
80. Finger PT, Chin KJ. Antivascular endothelial growth factor bevacizumab for radiation optic neuropathy: secondary to plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):789-98.
81. Singh AD, Kivelä T, Seregard S, Robertson D, Bena JF. Primary transpupillary thermotherapy of “small” choroidal melanoma: is it safe? *Br J Ophthalmol*. 2008;92(6):727-8.
82. Pan Y, Diddie K, Lim JJ. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanomas. *Br J Ophthalmol* 2008;92(6):747-50.
83. 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(2):225-34.
84. 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(6):741-6.
85. Sahoo MS, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: tumor control in 650 consecutive cases. *Ophthalmology* 2011;118(2):402-7.
86. 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(4):867-80.
87. Langmann G, Pendl G, Klaus-Müllner, Papaefthymiou G, Guss H. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg*. 2000;93(3):184-8.
88. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, Mashayekhi A, Furuta M, Shields JA. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2010;(5):1005-12.

89. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, Mashayekhi A, Furuta M, Shields JA. Vitreous hemorrhage after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*. 2012;32(6):1156-64.
90. Guyer DR, Mukai S, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Gragoudas ES. Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1992;99(8):1278-85.
91. Muacevic A, Nentwich M, Wowra B, Staerk S, Kampik A, Schaller U. Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. *Technol Cancer Res Treat* 2008;7(5):369-74.
92. Seibel I, Cordini D, Hager A, Tillner J, Riechardt AI, Heufelder J, Davids AM, Rehak M, Jousseaume AM. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(9):1787-92
93. Brown GC, Shields JA, Sanborn G, Augsburger JJ, Savino PJ, Schatz NJ. Radiation retinopathy. *Ophthalmology* 1982;89(12):1494–501.
94. Gupta A, Dhawahir-Scala F, Smith A, Young L, Charles S. Radiation retinopathy: case report and review. *BMC Ophthalmol*. 2007;7:6–6.
95. Reichstein, D. Current treatments and preventive strategies for radiation retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(3):157–66.
96. Koc I, Kadayifcilar S, Kiratli H, Eldem B. Intravitreal dexamethasone (ozurdex) implant for radiation maculopathy secondary to stereotactic radiotherapy for posterior uveal melanoma. 2017 doi: 10.1097/ICB.0000000000000593
97. Simonová G, Novotný J Jr, Liscák R, Pilbauer J. Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg*. 2002;97(5):635-9.
98. Muller K, Nowak PJ, de Pan C, Marijnissen JP, Paridaens DA, Levandag P, Luyten GP. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):116-22.