



Uveal Malign Melanomlarda Stereotaktik Radyoterapi

Stereotactic Radiotherapy in Uveal Melanoma

Ela Delikgöz Soykut*, Ayşen Dizman**, Yıldız Yükselen Güney**

*Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Erzurum, Türkiye

**Ankara Onkoloji Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Uveal melanom, erişkinlerde en sık görülen primer malign intraoküler neoplazmdir. Uveal melanom tedavisinin amacı, hastalığın metastatik yayılımını önleyebilmek ve mümkün olduğunca hastanın görme fonksiyonunu etkin bir biçimde koruyabilmektir. Yirminci yüzyıl ortalarına kadar enükleasyon uveal melanom tedavisinde geleneksel yöntemken, gözün cerrahi olarak uzaklaştırılmasının sağkalım üzerine etkisi net değildir. Günümüzde radyoterapi uygulamaları tedavi tercihi olarak enükleasyonun yerini almıştır. Episkleral plak radyoterapi ve yüklü parçacık radyoterapi en çok çalışılmış yöntemlerdir. Son zamanlarda, stereotaktik radyoterapi yeni uygulanmaya başlanmış olup henüz uzun süreli data mevcut değildir. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Özel Sayı 35-42)

Anahtar Kelimeler: Uveal melanom, stereotaktik radyoterapi, göz koruyucu yaklaşım

Summary

Uveal melanoma is the most common primary malignant intraocular neoplasm in adults. The aims of treatment of the uveal melanoma are to prevent the metastatic spread of the disease and to preserve as much useful vision as possible. Although enucleation has been the traditional treatment of uveal melanoma until the mid-20th century, the impact of surgical removal of the eye on survival remains unclear. Because of the permanent loss of the eye and vision, many globe sparing treatment methods has been developed. Nowadays, radiotherapy has replaced enucleation as the treatment of choice. Episcleral plaque radiotherapy and charged particle radiotherapy are the most studied modalities. More recently, stereotactic radiotherapy is being used, however, no long-term data are available. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Supplement 35-42)

Key Words: Uveal melanoma, stereotactic radiotherapy, globe sparing approach

Giriş

Intraoküler ve orbital tümörler nadir görülmesine rağmen onkolojik açıdan önemli bir alanı oluşturmaktadırlar. Uveal melanom (UM), erişkinlerde en sık görülen primer malign intraoküler neoplazmdir.^{1,2} Her yıl yaklaşık 1500 kişi yeni tanılmaktadır.^{1,2}

Uveal melanom tedavisinin amacı, hastalığın metastatik yayılımını önleyebilmek ve mümkün olduğunca hastanın görme fonksiyonunu etkin bir biçimde koruyabilmektir. Uveal melanom geleneksel olarak tümör içeren gözün enükleasyonu şeklinde tedavi edilirken³, yapılan araştırmalarda gözün cerrahi olarak uzaklaştırılmasının sağkalım üzerine arttırıcı etkisi net bir şekilde gösterilememiştir.⁴⁻⁶ Diğer yandan enükleasyon ile kalıcı organ ve görme fonksiyonu kaybı da olması, UM tedavisi

için diğer tedavi yöntemlerinin uygulanmasına neden olmuştur.

Günümüzde radyoterapi uygulamaları büyük oranda radikal bir yaklaşım olan enükleasyonun yerini almıştır.³ Deneysel ve klinik araştırmalardan elde edilen bilgilere göre UM'nin radyosensitivitesinin düşük olduğu bilinmektedir.⁷⁻¹⁰ Bundan dolayı lokal kontrol (LK) ve kür sağlanabilmesi için yüksek radyasyon dozu uygulanması gerekmektedir.⁸⁻¹⁰ Öte yandan yüksek radyasyon dozu kritik organların maruz kaldığı radyasyon dozlarını da artırmaktadır. Böylece komplikasyon olasılığı da artmaktadır.

Gelişmiş radyoterapi teknikleri ile tümöre yüksek doz radyasyon verilebilirken, risk altındaki organların daha düşük radyasyon dozu almaları sağlanabilmektedir. Bu sayede, radyoterapi ile enükleasyonun aksine göz ve görme fonksiyonu birçok hastada korunabilmektedir.³

Uveal melanom tedavisinde en sık kabul görmüş radyoterapi yöntemleri episkleral plak brakiterapi ve yüklü parçacık radyoterapi uygulamalarıdır.³ Bu iki uygulama ile ilgili literatürde uzun yılları kapsayan veri bulunmaktadır. Son yıllarda ise stereotaktik radyocerrahi (SRC) ve fraksiyone stereotaktik radyoterapi (FSRT) yöntemleri uygulanmaya başlanmıştır, ancak henüz yeterli kanıt düzeyi oluşmamıştır.¹¹⁻¹⁶ Tek merkez deneyimli çalışmaların erken sonuçlarına bakıldığında LK ve göz korunma oranlarının (GKO) diğer radyoterapi yöntemlerinin sonuçlarına benzer olduğu görülmektedir.¹¹⁻¹⁶

Son yıllarda geliştirilmiş olan CyberKnife® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) (CK), SRC-FSRT sistemine hızlıca uyum sağlamış olup, birçok intrakranial tümör tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Günümüzde, literatürde CK ile UM tedavisi ile ilgili bildirilmiş birkaç yayın mevcuttur.¹⁷⁻¹⁹ Bu çalışmaların erken sonuçları yüz güldürücü gibi görünmektedir.

Uveal Melanom Tedavisinde Radyoterapi

Uveal melanomlarda tedavi kararını birçok faktör etkilemektedir. Tümör çapı, tümör yerleşimi, sklera dışına uzanım, tutulu gözdeki görme fonksiyonu ve karşı taraf gözün görme fonksiyonu tedavi modalitesi seçiminde etkili olan oküler faktörleri oluşturmaktadır.²⁰ Hastanın yaşı, metastatik hastalık olması, hastanın performans durumu ise tedavi kararında dikkat edilmesi gereken sistemik faktörlerdendir.²¹

Uveal melanom tedavisinde birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Periyodik gözlem, lazer fotokoagülasyon, transpiller termoterapi, plak brakiterapi, yüklü parçacık radyoterapi, lokal rezeksiyon ve enükleasyon UM tedavisinde kullanılan başlıca tedavi yöntemleridir.²⁰

Enükleasyon, 1980 öncesinde UM için temel tedavi şekliydi. Tanı konulduğu anda vakit kaybetmeksizin enükleasyonun yapılması gerektiğine inanılmaktaydı.²² Randomize olan ve olmayan birçok çalışmada radikal yaklaşım ile göz koruyucu yaklaşım arasında sağkalım açısından fark olmadığı saptanmıştır.^{21,23-26} Günümüzde ise sıklıkla radikal yaklaşım olan enükleasyondan kaçınılmakta ve organ koruyucu yaklaşımlar ön planda düşünülmektedir.³

UM tedavisinde radyoterapi uygulamasına ilk olarak 1929 yılında Radon seedlerin yerleştirilmesi ile başlanmıştır.²⁷ Sonraları teknik daha geliştirilerek Co60 plak uygulanmaya²⁸, en son olarak ise değişik izotoplar ile plak brakiterapi uygulamalarına geçilmiştir.²⁹⁻³² Yüklü parçacıkların 'Bragg peak' özelliğinden dolayı UM tedavisinde kullanılmaya başlanması 1974 yılında olmuştur.³³ Stereotaktik radyocerrahi, intrakranial birçok hastalığın tedavisinde kullanıldığı gibi zaman içinde UM yönetiminde de yer almıştır.

Uveal melanom tedavisinde radyoterapinin rolünü değerlendiren The Collaborative Ocular Melanoma Study (Oküler Melanom Çalışma Grubu-COMS) tarafından yapılmış bir grup klinik çalışma mevcuttur.^{23,34,35} Gözlem yapılan küçük boyutlu UM olgularının dahil edildiği ileriye dönük COMS çalışmasında sağkalım oranlarının normal popülasyon ile aynı olduğu görülmüştür.³⁴ Orta boyutlu UM olgularının enükleasyon ve plak brakiterapi

olmak üzere iki kola randomize edildiği COMS çalışmasında, her iki kolda da GS ve metastatik hastalık nedeniyle ölüm oranlarının benzer olduğu gösterilmiş, bu bağlamda plak brakiterapinin orta boyutlu UM tedavisinde ilk düşünülmesi gereken tedavi olduğu öne sürülmüştür.²³ Başka bir COMS çalışmasında ise büyük boyutlu UM olguları enükleasyon ve enükleasyon öncesi eksternal radyoterapi kollarına randomize edilmiştir. Bu çalışmada enükleasyon öncesi uygulanan eksternal radyoterapinin herhangi bir ek katkı sağladığı gösterilememiştir.³⁵

Orta boyutlu UM tedavisinde PBT ile enükleasyon uygulamaları karşılaştırıldığında benzer GS ve MsS oranları göstermektedir.^{23,24} COMS tarafından yürütülen çok merkezli çalışmaya, 1987 ve 1998 yılları arasında 1317 orta boyutlu UM hastası alınmıştır. Hastalar enükleasyon ve İyot (I125) PBT (85 Gy; 0,42-1,06 Gy/sa) olmak üzere iki kola randomize edilmiştir. Çalışmaya tümör kalınlığı 2,5 mm ile 10 mm arasında olan ve tümör taban çapı 16 mm'den küçük olan, optik diske yakın olmayan lezyonlar dahil edilmiştir. Bu çalışmaya ait ön sonuçlar COMS 18 numaralı raporunda bildirilmiştir.²³ Beş yıllık GS oranları enükleasyon kolu için %81, PBT kolu için %82; metastatik hastalığa bağlı ölüm ise %11 ve %9 olarak raporlanırken, iki grup arasında sağkalım ve metastatik hastalığa bağlı ölüm oranları açısından klinik veya istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Uzun süreli takip sonuçları ise COMS 28 numaralı raporunda yayınlanmıştır.²⁴ On iki yıllık GS ve metastatik hastalığa bağlı ölüm oranları sırasıyla enükleasyon kolu için %59 ve %17; PBT kolu için %57 ve %21 olarak saptanmış olup, iki grup arasında sağkalım ve metastatik hastalığa bağlı ölüm oranları açısından klinik veya istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır, uzun dönem sonuçları ön sonuçları desteklemektedir. İleri yaş ve geniş tümör taban çapı sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulunmuştur.²⁴

Görmenin korunabileceği yönde ümit varsa göz koruyucu yaklaşımlar düşünülürken, fonksiyonel görme olasılığı düşüğe veya göz içi basıncı artmışsa UM tedavisinde enükleasyon halen yerini korumaktadır. Yaygın tümör varlığında, hızlı büyüme eğilimi olması, sklera dışı yayılım olması durumunda enükleasyon uygulanması tavsiye edilmektedir.^{4,36,37} Tümör taban çapı 15 mm'den büyük ve kalınlığı 10 mm'den fazla olan lezyonlarda, görme fonksiyonu radyoterapi ile korunamayacağından ve tedavi sonrasında komplikasyon oranları yüksek olacağından bu hastalarda da enükleasyon önerilmektedir.³⁸

Stereotaktik Radyocerrahi ve Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi

Stereotaktik radyocerrahi dozun tek fraksiyonda, fraksiyone stereotaktik radyoterapi (FSRT) ise dozun birden fazla fraksiyonda verilmesidir. Stereotaktik radyocerrahi veya FSRT arka yerleşimli UM için, özellikle de büyük lezyonlar veya optik disk ya da makulaya yakın olan lezyonların tedavisinde yüklü parçacık radyoterapiye veya plak brakiterapiye alternatif olarak uygulanmaya başlanmıştır.¹¹⁻¹⁶ Yüklü parçacık radyoterapiye göre daha düşük radyoterapi doz hızına sahip oluşu ve göz imbolizasyonu için daha özel teknikler kullanılması, bu yöntemin avantajları arasında yer alır.^{15,16} Ancak bu yöntem ile ilgili

deneyim daha az olup, diğer teknikler ile kıyaslayan kontrollü karşılaştırmalı çalışmalar yoktur. Tek merkez deneyimli yapılan çalışmaların erken sonuçları lokal kontrol (LK) ve göz korunma oranlarının (GKO) benzer olduğunu göstermektedir.¹¹⁻¹⁶

1- Gamma Knife (GK) ile Stereotaktik Radyocerrahi

Uveal melanom tedavisinde Gamma Knife (GK) kullanımı ilk olarak 1987 yılında yapılmış preklirik çalışmalardan elde edilmiş deneysel sonuçlara dayanmaktadır.³⁹ İnsanlarda ise ilk uygulamalar 1989 yılında raporlanmıştır.⁴⁰ Günümüze kadar birçok yazar tarafından, GK SRC uygulanmış UM serilerinde uzun dönemde LK'nin %90'a varan oranlarda sağlanabildiğini gösteren sonuçlar yayınlanmıştır.¹¹⁻¹⁵

Gamma Knife SRC ile bildirilen ilk çalışmalarda, kür sağlamak amacı ile 50-90 Gy arasında değişen tümör marjinal dozları reçetelenmiştir.^{27,28,33,41} Uygulanan yüksek tedavi dozlarına bağlı hastaların çoğunda büyük oranda ciddi yan etkiler tespit edilmiştir. Bu yan etkilere özellikle büyük tümörlerde (tümör taban çapı 10 mm ve üstü) veya silier cisim komşuluğu olanlarda rastlanılmıştır. Neovasküler glokom, optik nöropati en sık olarak gözlenen yan etkilerdir. Tedavi ile ilişkili yan etki oranlarının yüksek olması nedeni ile araştırmacılar sonraki uygulamalarda doz düşüşüne yönelmişlerdir.¹¹ Yüksek ve düşük dozların uygulandığı bir merkeze ait verilerde, düşük doz uygulanan grubun takip süresinin kısa olmasına rağmen GS ve LK açısından iki grup birbirine benzerken, yan etki görülme oranı belirgin şekilde azaldığı görülmüştür.¹²

Langmann ve ark.'nın¹² çalışmasında dozun 50 Gy'den 40 Gy'ye düşürülmesi ile lokal kontrolde fark saptanmamıştır. Mueller ve ark.'nın¹⁴ çalışmasında 25 Gy uygulanmıştır, erken sonuçlar yüz güldürücüdür. Zehetmayer ve ark.⁴² fraksiyonasyonun kritik organlar üzerine faydalı etkisinden yararlanmak amacı ile toplam 45-70 Gy'i GK ile 1-3 fraksiyonda uygulamışlardır. Halen, en uygun doz ve fraksiyon sayısı net olarak tanımlanamamıştır. Literatüre bakıldığında günümüze kadar birçok doz denenmiş olup, bugün önerilen doz tümör çevresine %50 izodoz eğrisine 25-40 Gy'dir.¹¹⁻¹⁵

Tedavi uygulanacak olan göze göz küresini sabitlemek amacı ile retrobulber anestezi uygulanır ve rektus kasları sütüre edilir, ardından vida yardımı ile stereotaktik çerçeve hastanın kafasına yerleştirilir. Bu işlem sonrasında hastaya planlama için bilgisayarlı tomografi ve kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çekimi yapılır, hedef volümler belirlenir. Kitleye retina dekolmanın eşlik ettiği durumlarda, MRG kitle sınırlarını ayırt etmede kolaylık sağlar. Görünür tümöre 1-2 mm marjin verilir. Tümörün yerine göre hasta supin veya prone pozisyonda simüle edilebilir. Aynı seansta hastanın tedavisi uygulanır. Stereotaktik çerçevenin yerleştirilmesi invaziv bir işlem olduğundan, GK ile fraksiyone tedaviler sıklıkla uygulanamamaktadır. Bu tedavi için yatış gerekli olmayıp, antiinflamatuvar ve antibiyotik reçete edilerek hasta aynı gün taburcu edilebilir.⁴³

En sık görülen yan etki stereotaktik çerçeve ve göz kaslarının sütüre edilmesine bağlı gelişen cilt altı ve subkonjunktival kanamadır. Bunun dışında neovasküler glokom, katarakt,

vitreal kanama, makulopati, retinopati, optik nöropati başlıca görülebilen komplikasyonlardır.^{14,15}

2- Lineer Akseleratör (LINAK) Tabanlı Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi

Daha kolay sabitleme sistemleri sahip olan lineer akseleratör (LINAK) tabanlı radyocerrahi sistemi ile fraksiyone tedavi yapabilmek mümkün olmuştur. Böylece fraksiyonasyonun avantajı kullanılmış olur. Her fraksiyonda sağlıklı dokuların maruz kaldığı doz azalırken, diğer yandan fraksiyonlar arası geçen sürede, hasar tamir mekanizmaları da işlerlik kazanmaktadır.

İlk sonuçlar, 1997 ile 1998 yılları arasında tedavi edilmiş 21 olgunun dahil edildiği bir çalışmaya dayanmaktadır.⁴⁴ Hastaların 20'sine 10 gün süresince 5 fraksiyonda 70 Gy, 1'ine silier cisim tutulumuna bağlı olarak aynı sürede aynı doz 7 fraksiyonda LINAK FSRT ile uygulanmıştır. Kısa takip süresine rağmen tüm hastalarda LK sağlanabilmiştir.

Lokal kontrol oranları LINAK FSRT ile uzun takibi olan çalışmalar ışığında %90 ve üzerinde olduğu gösterilmiştir.^{16,45-47}

Genellikle 6 MV foton enerjisi kullanılmaktadır. Günümüze kadar birçok fraksiyonasyon şeması kullanılmış olup, genellikle tercih edilen 4 ya da 5 fraksiyonda 10 ila 12 Gy verilen şemadır.⁴⁵⁻⁴⁷ Doz sıklıkla %80'lik izodoz eğrisine tanımlanır.

Sabitleme için günümüze kadar birçok sistem kullanılmıştır, bu sistemlerin ortak özelliği hepsinin non-invaziv olması ve tekrarlanabilir olmasıdır, bu sayede hasta uyumu daha kolay sağlanabilmektedir.⁴⁸⁻⁵² Hastanın başı non-invaziv stereotaktik çerçeve ile sabitlenir, bu çerçeve üzerine minyatür kamera sistemi yerleştirilmiştir, hastanın bu kameraya bakması istenir. Bu sistem hasta olan göz tarafına yerleştirilir. Tedavi esnasında kamera sayesinde göz hareketi izlenir ve göz hareket ettiğinde tedavi durdurulmaktadır.

Tedavi ile ilişkili kronik komplikasyon oranları GK SRC'ye göre nispeten daha düşüktür. Özellikle jukstapapiller yerleşimi olanlar ve daha yüksek doz (%80'lik izodoz eğrisine 5 fraksiyonda 50 Gy dışında) alan hastalarda komplikasyon oranları daha yüksektir.⁵³

Retinopati, optik nöropati, neovasküler glokom, katarakt, glokom, vitreal kanama görülebilen başlıca komplikasyonlardır.^{45,53,54} Tedavi sonrası görme keskinliği genellikle azalmaktadır. Bu da özellikle tümörün optik sinir ve makula gibi kritik yapılara yakın olduğu durumlarda daha belirgindir.⁵³

3- CyberKnife (CK) ile Stereotaktik Radyocerrahi ve Fraksiyone Stereotaktik Radyoterapi

Birçok çalışmada GK SRC ve LINAK FSRT ile stereotaktik radyoterapi uygulanmış UM olgularına ait etkin tedavi sonuçları yayınlanmıştır.^{11-16,45} Stereotaktik radyoterapinin orta ve büyük boyutlu UM tedavisinde iyi bir alternatif olduğu gösterilmiştir. Ancak günümüzde CyberKnife (CK) stereotaktik radyoterapi ile UM tedavisi ile ilgili sadece birkaç çalışma mevcuttur. Bu çalışmalar doğrultusunda, yüksek doğruluk oranına sahip olan CK FSRT, aynı zamanda çerçevesiz kullanımı ile non-invaziv yöntem olması ve fraksiyone uygulamalar yapılabilmesi sayesinde UM tedavisinde etkili, güvenilir ve hasta uyumunu artıran bir tedavi yaklaşımı olabileceği düşünülmektedir.^{17-19,55,56}

CyberKnife® (Accuray Inc., Sunnyvale, CA) (CK) robotik radyocerrahi 1990'lı yıllarda geliştirilmiştir.⁵⁵ Geliştirilme amacı tıpkı GK'da olduğu gibi intrakranial lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. CyberKnife ile intrakranial uygulamalar yanında, stereotaktik beden radyoterapisi de yapılabilmektedir.^{56,57} CyberKnife robotik radyocerrahi sistemi, non-invaziv sabitleme sistemine sahiptir. Aynı zamanda görüntü kılavuzluğunda radyoterapi yapabilme özelliği tedavinin güvenilirliği açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır.^{56,58-60}

Uveal melanom radyoterapisinde uygulanan tekniklerin çoğunda invaziv işlemler uygulanmaktadır. Tümörün doğrulukla hedeflenebilmesi için plak brakiterapide rektus kasları ayrılarak sklera üzerine plak sütüre edilirken, yüklü parçacık radyoterapide tantal parçacıkları cerrahi işlem ile yerleştirilmektedir.^{61,62} Gamma Knife SRC'de, göz immobilizasyonu göz kasları sütüre edilerek sağlanır. Ayrıca başın sabitlenmesi amacıyla invaziv bir işlem gerektiren çerçeve yerleştirilmektedir.⁴³ Ancak CK FSRT ile UM tedavisinde, göz immobilizasyonu retrobulber anestezi ile sağlanmakta, baş immobilizasyonu için ise non-invaziv termoplastik maske yeterli olmaktadır.^{17,19}

Daftari ve ark.'nın⁶³ çalışmasında GK, CK ve LINAK SRC olmak üzere 3 radyocerrahi yöntemi, proton radyoterapisi ile dozimetrik olarak karşılaştırılmıştır. Proton radyoterapisine yakın sonuçları ile 3 SRC tekniği UM tedavisinde kullanımı açısından umut vadetmektedir. Proton radyoterapisi ile LINAK FSRT'nin dozimetrik olarak karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada ise hedefe verilmek istenen doz tüm yöntemlerde benzer şekilde verilmiştir, ancak LINAK FSRT ile doz inhomojenitesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Proton radyoterapisi ile risk altındaki organların üzerinde beklenildiği gibi belirgin düşük doz gösterilememiştir.⁶⁴

Literatürde henüz uzun takipli geniş bir seriye ait sonuçlar yer almadığından, doz ve komplikasyonlar açısından net tanımlama bulunmamaktadır.¹⁷⁻¹⁹

Uveal melanom tedavisinde CK ile stereotaktik radyoterapi uygulanan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İlk sonuçlara göre CK ile UM tedavisi etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir. Ancak hasta sayısı ve takip süresi henüz yeterli değildir.

Stereotaktik Radyoterapi ile Uveal Melanom Tedavisi: Genel Sağkalım, Hastalısız Sağkalım ve Metastazsız Sağkalım Oranlarının Değerlendirilmesi

Enükleasyon ile GK SRC'nin kıyaslandığı geriye dönük bir çalışmaya 196 olgu dahil edilmiş, 5 yıllık metastazsız sağkalım (MsS) oranı SRC kolunda %74, enükleasyon kolunda %51 saptanmıştır. Tek değişkenli analizlerde silier cisim tutulumu ve artmış tümör volümü metastatik hastalık gelişiminde istatistiksel olarak anlamlı faktörler olarak bulunmuştur. Çok değişkenli analizde iki kol arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.²⁵

Posterior yerleşimli orta ve büyük boyutlu UM tedavisinde enükleasyon ile LINAK SRC'nin karşılaştırıldığı 84 olgulu geriye dönük çalışmada iki kol arasında GS ve MsS açısından

fark olmadığı gösterilmiştir, bazal karakteristikler düzeltildikten sonra tüm grup için 5 yıllık GS %72 bulunmuştur.²⁶

Moderati ve ark.¹⁵ GK SRC uyguladıkları olgulara ait 12 yıllık deneyimlerini yayınlamışlardır. 1994 ve 2006 yılları arasında 78 olgu tedavi edilmiştir, %50'lik izodoz eğrisine ilk iki yıl 50 Gy, takip eden dört yılda 40 Gy, son altı yılda ise 35 Gy reçete edilmiştir, yan etkinin yüksek oranda görülmesi nedeni ile yıllar içerisinde doz azaltımına gidilmiştir. Tüm olgular için 3 yıllık GS %88,8, 5 yıllık GS %81,9 saptanmıştır.

Sarıcı ve ark.⁶⁵ tarafından orta ve büyük boyutlu 50 olguya GK SRC uygulanmıştır. Tedavi dozu 30 Gy olup %50'lik izodoz eğrisine reçetelenmiştir. Ortanca takip süresi 40 (16-78 ay) ay olup, 3 ve 5 yıllık GS oranları %94 ve %86; 1,2 ve 5 yıllık MsS oranları ise %98, %93 ve %65 olarak saptanmıştır. Metastaz 9 hastada gelişmiş, 7'si metastatik hastalığa bağlı hayatlarını kaybetmişlerdir.

1997-2007 yılları arasında LINAK FSRT uygulanan 212 olgunun dahil edildiği çalışmada tedavi 7 gün süresince 5 fraksiyonda uygulanmıştır.⁴⁵ Toplam doz yan etkileri azaltmak amacı ile geçen zaman içinde 3 farklı şekilde verilmiştir; ilk 24 hastaya 70 Gy (14 Gy/frk), 158 hastaya 60 Gy (12 Gy/frk) ve 30 hastaya 50 Gy (10 Gy/frk) olarak uygulanmıştır. Beş yıllık MsS %84,6, 10 yıllık %74,9; HsS oranı ise sırasıyla %90,2 ve %76,1 olduğu bildirilmiştir. Hastaların 32'sinde metastaz gelişmiş, bunların da 22'si metastaz nedeni ile hayatlarını yitirmişlerdir. Metastaz gelişene kadar geçen ortanca takip süresi 36,5 ay, metastaz tespit edildikten sonra ölüm gerçekleşene kadar geçen süre ise ortanca 11,7 ay olduğu belirtilmiştir. Üç farklı doz şeması ile nüks hastalık, metastatik hastalık, sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememiştir.

Başka bir seride 1999-2003 yılları arasında LINAK FSRT uygulanan 38 olguya ait ön sonuçlar bildirilmiştir.⁴⁶ Tedavi dozu 5 fraksiyonda toplam 50 Gy, ortalama takip süresi 25 aydır. GS %67 olarak saptanmış, 3 hasta hastalık ile ilişkili nedenlerden dolayı tedaviden sonra 13., 26. ve 30. aylarda kaybedilmiştir.

Jukstapapiller yerleşimli küçük ve orta boyutlu 50 olguya LINAK FSRT ile 10 fraksiyonda 60 Gy uygulanmıştır.⁶⁶ Ortanca takip süresi 29 ay olup, 5 yıllık GS, HsS ve MsS oranları sırasıyla %94, %97 ve %91 saptanmıştır.

Stereotaktik Radyoterapi ile Uveal Melanom Tedavisi: Lokal Kontrol ve Göz Korunma Oranlarının Değerlendirilmesi

Son yıllarda UM tedavisine yüksek başarı oranları ile stereotaktik radyoterapi yöntemleri eklenmiştir. Genellikle küçük boyutlu tümörlerde plak brakiterapi, büyük boyutlarda ise yüklü parçacık radyoterapinin etkili olduğu da gösterilmiştir. Ancak yüklü parçacık radyoterapi gelişmiş ekipman desteği ile sınırlı sayıda merkezde bulunmaktadır. Gamma Knife ve LINAK SRC daha çok merkezde bulunmaktadır ve daha kolay erişim imkanı olmaktadır.

Stereotaktik radyoterapi uygulanmış bazı çalışmalara ait LK, GKO oranları ve enükleasyon nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tek merkezden yapılmış bir çalışmada 60 olguya GK SRC uygulanmıştır.¹¹ Doz 35-80 Gy arasında değişmektedir ve

%50-%70 izodoz eğrisine reçete edilmiştir. Tümör kontrolü sağlayabilmek adına ilk tedavi edilen hastalara yüksek doz uygulanmış, ancak bu hastalarda yüksek oranda tedavi ilişkili yan etki görülmesi üzerine sonraki hastalarda doz düşüşüne gidilmiştir. Onaltı 94 ay arasında değişen takip süresinde LK %93, göz korunma oranı ise %85 olarak saptanmıştır.

Aynı yazarlar tarafından GK SRC uygulanan 64 olguda düşük ve yüksek dozun değerlendirildiği çalışmanın sonuçları yayınlanmıştır.¹² 1992-1995 arasında tedavi edilen 31 hastaya ortalama marjinal doz 51,1 Gy, 1996'dan sonra tedavi edilen 33 hastaya ortalama marjinal doz 41,5 Gy olarak %50 izodoz eğrisine uygulanmıştır. İki grup arasında GKO (%71 vs %72) ve LK (%84 vs %85) oranları benzer olarak bulunmuştur.

Mueller ve ark.¹⁴ tarafından GK SRC uygulanmış büyük boyutlu 35 olguya ait erken sonuçlar yayınlanmıştır. Tedavi dozu %50'lik izodoz eğrisine 25 Gy reçete edilmiştir. Kısa takip süresince (10-20 ay) LK %97 ve GKO %94 oranında sağlanmıştır.

Gamma Knife SRC uygulanan hastalarda tümör yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada tümör kalınlığında azalma olması ve USG'de tümör reflektivitesinde artma olması prognostik açıdan önemli olduğu gösterilmiştir.⁶⁷ Kalınlığı 5 mm'nin altında olan tümörlerde küçülme daha belirgin izlenmiştir. Küçük tümörlerin tedaviye daha hızlı yanıt verdiği, tedaviden 4-8 ay sonra tümör kalınlığında azalma görüldüğü ve tümör reflektivitesinde artış olduğu belirtilmiştir. Ancak tümör kalınlığı 5 mm'nin üzerinde olan tümörlerde yanıtın daha geç gerçekleştiği görülmüştür ve sıklıkla bunun için 12 ay veya daha uzun zaman geçmiştir.

Dunavoelgyi ve ark.'nın⁴⁵ çalışmasında neovasküler glokom ve tümör progresyonu enükleasyonun en sık nedenleridir. Görme keskinliği, fraksiyon başına 10 Gy ve 12 Gy uygulanan gruplarda, 14 Gy uygulanan gruba göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir. Ancak düşük doz uygulanan grupta takip süresinin diğer gruplara göre daha kısa olduğu da vurgulanmıştır.

Muller ve ark.'nın⁴⁶ çalışmasında tümör kalınlığında azalmanın görülebilmesi için en az 6 aylık bir sürenin geçmesi gerekmiştir. Tedavi ile ilişkili yan etkiler düşük oranda bildirilmiş, ancak takip süresinin kısa olduğu da yazarlar tarafından vurgulanmıştır.

Georgopoulos ve ark.⁶⁸ tarafından plak brakiterapi veya GK FSRT veya LINAK FSRT uygulanmış olgularda tedavi yanıtı geriye dönük olarak karşılaştırılmıştır. Rutenyum-106 plak brakiterapi ile 74 olgu tedavi edilmiş, minimum apeks dozu 100-120 Gy uygulanmıştır. Gamma Knife tabanlı FSRT ile 58 hastaya doz 2 fraksiyonda 70 Gy ve 3 fraksiyonda 45 Gy olmak üzere %50'lik izodoz eğrisine reçete edilmiştir. Yetmiş dokuz olguya LINAK FSRT ile %80'lik izodoz eğrisine 5 fraksiyonda toplam 70 Gy veya 60 Gy doz uygulanmıştır. Kolların hepsinde LK benzer olarak bulunmuş ve %93'ün üstünde tespit edilmiştir. Plak brakiterapi kolunda tümör kalınlığında azalma daha hızlı ve daha belirgin olduğu görülmüştür. Bu çalışmada da tümör reflektivitesindeki artışın, artmış tümör yanıtı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Kollar arasında tümör reflektivitesi açısından fark olmadığı bildirilmiştir.

Hem verilen doz ile PTV yeterince kapsanamadığından hem de plak yerleştirilirken anatomik olarak optik sinir ve optik diskte harabiyete neden olduğundan, genellikle jukstapapiller yerleşimli lezyonlarda plak brakiterapi tercih edilmemektedir.⁶⁹

Jukstapapiller yerleşimli 30 olguya İyot-125 plak brakiterapi ve 64 olguya LINAK FSRT uygulanmıştır.^{69,70} Ortanca takip süresi 46 ay olup, LK, GKO ve MsS oranı iki kol arasında benzer olduğu görülmüştür. Komplikasyon oranları plak brakiterapi kolunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulunmuştur.

Uveal melanom tedavisinde CK radyocerrahinin kullanıldığı sınırlı sayıda bildiri bulunmaktadır.

Muacevic ve ark.'nın¹⁷ çalışmasında 20 olguya tek fraksiyonda 18 ile 22 Gy arasında doz %70'lik izodoz eğrisine tanımlanarak CK SRC uygulanmıştır. Ortalama 13 aylık takip

Tablo 1. Stereotaktik Radyoterapi uygulamalarında sağkalım oranları ve enükleasyon nedenleri

Seri	N	Y	Doz (Gy)	Fr	Takep (Ay)	GS (%)	MsS (%)	LK (%)	GKO (%)	E (P/K)
Moderati ¹⁵	78	GK SRC	35-50	1	31,3 (17-60)	88,8	*	91	89,7	*
Sarıcı ⁶⁵	50	GK SRC		1	40 (16-78)	86	65	90	82	1/4
Langmann ¹¹	60	GK SRC	35-80	1	16-94	*	85	93	85	4/*
Dunavoelgyi ⁴⁵	212	LINAK FSRT	50-70	5	64		84,6	95,9	78,6	8/31
					5 yıllık		74,9	92,6	72,6	
					10 yıllık					
Muller ⁴⁶	38	LINAK FSRT	50	5	25	67	*	100	97	
					32	*	75	96	*	4/11
Al-Wassia ⁶⁶	50	LINAK FSRT	60	10	29 (1-77)					1/2
					2 yıllık	*	*	93	94	
					5 yıllık	94	91	86	84	
Muacevic ¹⁷	7	CK SRC	18-22	1	13 (6-22)	100	*	100	100	0/0
Choi ¹⁸	6	CK FSRT	36-39	3	28 (19-40)	100	100	*	*	1/0
Zorlu ¹⁹	5	CK FSRT	60	3	8	100	100			0/0

N: Hasta sayısı, Y: Yöntem, Fr: Fraksiyon sayısı, GS: Genel sağkalım, MsS: Metastazsız sağkalım, LK: Lokal kontrol, GKO: Göz korunma oranı, P: Progresyon, K: Komplikasyon, E: Enükleasyon, *: Belirtilmemiş

süresinde tüm olgularda lokal kontrol elde edilmiştir. Kısa takip döneminde glokom izlenmemiştir.

Choi ve ark.'nın¹⁸ çalışmasında enükleasyon tedavisini reddeden orta ve büyük boyutlu 6 olguya 3 fraksiyonda 36 veya 39 Gy CK FSRT uygulanmıştır.²² On dokuz ay ile 40 ay arasında değişen takip süresinde hastaların 5'inde tümör boyutunda azalma olmuştur. Olguların tümünde tedavi ile ilişkili komplikasyon gözlenmiş olup hiçbir olguya enükleasyon gerekli olmamıştır.

Zorlu ve ark.¹⁹ tarafından CK FSRT uygulanan 5 olguya ait erken sonuçlar bildirilmiştir. Tedavi dozu 3 fraksiyonda toplam 60 Gy %80-%85 izodoz eğrisine reçete edilmiştir. Sekiz aylık takip süresinde olguların 3'ünde tümör boyutunda azalma, 2'sinde tümör boyutunun aynı olduğu saptanmıştır.

Stereotaktik Radyoterapi ile Uveal Melanom Tedavisi: Görme Keskinliğinin ve Komplikasyonların Değerlendirilmesi

Uveal melanomda tedavideki amaç, sadece hastalığı ortadan kaldırmak ve metastaz riskini azaltmak olmayıp, eğer mümkün ise hastanın görme fonksiyonunu en etkin şekilde koruyabilmeyi de kapsamaktadır.

Tümör yeri, tümör kalınlığı ve volümü, foveaya ve makulaya yakınlık, başlangıçta azalmış görme keskinliği tedaviden sonra görme fonksiyonunu belirleyen başlıca faktörlerdir.

Radyoterapi sonrası en sık rastlanan komplikasyon retinopati, optik nöropati ve katarakttır.⁵³ Eksudatif retina dekolmanı, makula ödemi, neovasküler glokom, glokom ve katarakt gibi komplikasyonların gelişmesi nedeni ile radyoterapi sonrası birçok hastada görme keskinliği azalmaktadır. Steroid veya anti-anjiyotik ajanların intraoküler enjeksiyonları veya fototerapi bu komplikasyonların tedavisinde uygulanmaktadır. Medikal tedavi ile rahatlama sağlanamadığı durumlarda da enükleasyon gündeme gelmektedir.²²

Muller ve ark.'nın⁴⁶ çalışmasında LINAK FSRT uygulanan 38 olgunun ortalama 25 aylık takibinde tedavi öncesi ortalama 0,21 olan görme keskinliğinin tedaviden 2 yıl sonra 0,06'ya düştüğü gösterilmiştir, bu azalmanın özellikle arka yerleşimli tümörlerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir.

Stereotaktik radyoterapi uygulanmış birkaç çalışmaya ait komplikasyon oranları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Langmann ve ark.¹¹ 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 silier cisim komşuluğu olanlarda rastlanılmıştır. Neovasküler glokom, optik nöropati en sık olarak gözlenen yan etkilerdir. Tedavi ile ilişkili yan etki oranlarının yüksek olması nedeni ile araştırmacılar sonraki uygulamalarda doz düşüşüne yönelmişlerdir. Neovasküler glokom düşük doz grubunda %9 oranında görülürken, yüksek doz grubunda %48'lik oran ile hayli yüksek olarak görülmüştür. Bu çalışmada düşük

Tablo 2. Stereotaktik Radyoterapi uygulamalarında komplikasyon oranları

Seri	N	Y	Doz (Gy)	Fr	T (Ay)	K	KG	MP	ONP	G	NVG	RP	VK	Rİ	S
Langmann ^{11,12}	60	GK	35-80	1	16-94	*	*	*	%20	*	%35	*	*	*	*
		SRC	30-50	1	12-79	*	*	*	*	*	%9-48	*	*	*	*
Haas ⁷¹	32	GK SRC	40-80	1	38	*	*	*	*	*	%47	%84	*	*	* _v
Simonova ⁷²	75	GK	31,4	1	32	*	*	*	%13	*	%24	*	*	*	*
		SRC	(20-76,5)		(10-74)										
Rennie ⁴¹	14	GK	70	1	23,5	*	*	*	%14	*	%36	%79	*	*	*
		SRC			(18-36)										
Mueller ¹⁴	35	GK SRC	25	1	10-20	*	*	*	%14	*	*	%3	*	*	*
Modorati ¹⁵	78	GK SRC	30-50	1	31,3 (17-60)	*	*	*	*	*	%18,7	%13,5	%10,4	*	*
Dunavoelgyi ^{45,53}	212	LINAK FSRT	50-70	5	64		*	*		*			*	*	*
					5 yıllık	%48,8		%61,5	%24,5	%66,4					
					10 yıllık	%52,6		%64,4	%26,6	%66,4					
Muller ⁴⁶	102	LINAK FSRT	50	5	32	%9,8	%9,8	*	%12,7	*	%8,8	%18,6	*	*	*
Al-Wassia ⁶⁶	50	LINAK FSRT	60	10	29			*		*			*	*	*
					2 yıllık	12	%9,3	%11	%18	%33					
					5 yıllık	53	%46,9	%54	%38	%88					
Krema ^{69,70}	64	LINAK FSRT	70	5	46	%75	*	*	%74	*	%47	%89	*	*	*

N: Hasta sayısı, Y: Yöntem, Fr: Fraksiyon sayısı, T: Takip süresi, K: Katarakt, KG: Kuru göz, MP: Makulopati, ONP: Optik nöropati, G: Glokom NVG: Neovasküler glokom, RP: Retinopati, VK: Vitreal kanama, Rİ: Rubeozisirisidis, S: Sineşi, *: Belirtilmemiş

doz grubunda ortanca takip süresinin kısa oluşu yazarlar tarafından eleştirilmiştir.¹²

Gamma Knife SRC ile 32 olguya 40-80 Gy tek fraksiyonda uygulanmıştır.⁷¹ Ortanca takip süresi 38 ayda olguların %84'ünde retinopati, %47'sinde neovasküler glokom gelişmiştir.

Mueller ve ark.¹⁴ tarafından 35 olguya %50'lik izodoz eğrisine 25 Gy doz GK SRC ile uygulanmıştır. Kısa takip süresince (10-20 ay) hastaların %14'ünde optik nöropati, %3'ünde retinopati izlenmiştir.

Başka bir çalışmada GK SRC ile tedavi edilmiş 75 olguya ait sonuçlar incelenmiştir.⁷² Ortanca marjinal tümör dozu 31,4 Gy (20-76,5 Gy) olduğu bildirilmiştir. Neovasküler glokom %24 oranında gözlenmiş, özellikle reçete edilen dozun sardığı volüm 1000 mm³'ü aştığı durumlarda görülme riskinin daha da arttığı anlaşılmıştır. Optik yolağın tek fraksiyonda 9 Gy üzerinde doza maruz kaldığı durumlarda optik nöropatiye daha sık rastlanılmıştır. Korneanın maruz kaldığı doz 15 Gy aştığında toksisite oranının arttığı belirtilmiştir.

Gamma Knife SRC uygulanan 14 olguda 23,5 aylık ortanca takip süresinde %100'e varan LK ve %86 oranında göz korunması sağlanabilmiş, ancak %36 hastada neovasküler glokom, %14'ünde optik nöropati, %79'unda retinopati görülmüş, komplikasyon oranı hayli yüksek izlenmiştir.⁴¹ Bu çalışmada doz %90'lık izodoz eğrisine reçete edildiğinden, yüksek doza maruz kalan normal doku volümünün artmasına bağlı olarak yan etki oranının da yükseldiği belirtilmiştir.⁴¹

Tümörlerin çoğunun makulaya ve optik diske 3 mm'den daha yakın yerleşimli olmasından dolayı yan etki oranlarının yüksek olduğu vurgulanmıştır.^{45,53}

Jukstapapiller yerleşimli tümörlerde plak brakiterapi ve LINAK FSRT'nin karşılaştırıldığı 94 olguyu içeren çalışmada komplikasyon oranları plak brakiterapi kolunda daha düşük bulunmuştur.^{69,70} Sırasıyla, 50 aylık katarakt oranı plak brakiterapi kolunda %62, FSRT kolunda %75; neovasküler glokom %8'e %47; retinopati %59'a %89; papillopati %39'a %74 bulunmuştur.

Uveal melanom tedavisi için radyoterapi uygulanırken lakrimal glandın maruz kaldığı doz ile takip döneminde gelişen kuru göz sendromunun ilişkisi incelenmiştir.⁷³ Lakrimal glandın fraksiyon başına aldığı ortanca 7 Gy'lik doz Schirmer testinde %50'lik azalmaya neden olduğu, ortanca 10 Gy'lik doz ise kuru göz sendromu gelişme olasılığını %50 düzeyine çıkardığı tespit edilmiştir.

Sonuç

Stereotaktik radyocerrahi veya FSRT arka yerleşimli UM için, özellikle de optik disk ya da makulaya yakın olan lezyonların tedavisinde yüklü parçacık radyoterapiye veya plak brakiterapiye alternatif olarak uygulanmaya başlanmış olup, çalışmaların erken sonuçları sağkalım, tümör kontrolü ve göz korunması açısından umut vadetmektedir.

Kaynaklar

- Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. Arch Ophthalmol 126(10):1413-8,2008.

- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States:1973-1997. Ophthalmology 110(5):956-61,2003.
- Greven KM, Greven CM. Orbital, ocular and optic nerve tumors. In: Tepper JE, Gunderson LL, eds. Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. s.535.
- Zimmerman LE. Changing concepts concerning the malignancy of ocular tumors. Arch Ophthalmol 78(2):166-73,1967.
- Freire JE, Kolton MM, Brady LW, Shields JA, Shields CL. Eye and Orbit. In: Halperin EC, Perez C, Brady LW, eds. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, s.783, 2008.
- Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Statistical analysis of follow-up data concerning uveal melanomas, and the influence of enucleation. Ophthalmology 87(6):557-64,1980
- Logani S, Cho AS, Su LD, et al. Effects of gamma radiation on the OM431 human ocular melanoma cell line. Exp Eye Res 60(6):603-5,1995.
- Soulieres D, Rousseau A, Tardif M, et al. The radiosensitivity of uveal melanoma cells and the cell survival curve. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 233(2):85-9,1995.
- van den Aardweg GJ, Naus NC, Verhoeven AC, et al. Cellular radiosensitivity of primary and metastatic human uveal melanoma cell lines. Invest Ophthalmol Vis Sci 43(8):2561-5,2002.
- van den Aardweg GJ, Kiliç E, de Klein A, et al. Dose fractionation effects in primary and metastatic human uveal melanoma cell lines. Invest Ophthalmol Vis Sci 44(11):4660-4,2003.
- Langmann G, Pendl G, Klaus M, et al. Gamma Knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. J Neurosurg 93(Suppl 3):184-8,2000.
- Langmann G, Pendl G, Mullner K, et al. High-compared with low-dose radiosurgery for uveal melanomas. J Neurosurg 97(5 Suppl):640-3,2002.
- Fakiris AJ, Lo SS, Henderson MA, et al. Gamma Knife-based stereotactic radiosurgery for uveal melanoma. Stereotact Funct Neurosurg 85(2-3):106-12,2007.
- Mueller AJ, Talies S, Schaller UC, et al. Stereotactic radiosurgery of large uveal melanomas with Gamma Knife. Ophthalmology 107(7):138-7,2000.
- Modorati G, Miserocchi E, Galli L, et al. Gamma Knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. Br J Ophthalmol 93(1):40-4,2009.
- Tokuuye K, Akine Y, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for choroidal melanoma. Radiother Oncol 43(1):87-91,1997.
- Muacevic A, Nentwich M, Wowra B, et al. Development of a streamlined, non-invasive robotic radiosurgery method for treatment of uveal melanoma. Technol Cancer Res Treat 7(5):369-74,2008.
- Choi SY, Kim MS, Yoo SY, et al. Feasibility of image-guided robotic radiotherapy using three fractions for uveal melanoma. Tumori 95(6):720-5,2009.
- Zorlu F, Selek U, Kiratli H. Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. J Neurooncol 94(1):111-7,2009.
- Freire JE, Kolton MM, Brady LW, Shields JA, Shields CL. Eye and Orbit. In: Halperin EC, Perez C, Brady LW, eds. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008. s.783.
- Greven KM, Greven CM. Orbital, ocular and optic nerve tumors. In: Tepper JE, Gunderson LL, eds. Clinical Radiation Oncology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. s.534.
- Damato B. Does ocular treatment of uveal melanoma influence survival? British Journal Canc 103(3):285-90,2010.
- The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The COMS randomized trial of iodine-125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings. COMS Report No. 18. Arch Ophthalmol 119(7):969-82,2001.
- The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, V: Twelve-year mortality rates and prognostic factors. COMS Report No. 28. Arch Ophthalmol 124(12):1684-93,2006.
- Cohen VM, Carter MJ, Kemeny A, et al. Metastasis-free survival following treatment for uveal melanoma with either stereotactic radiosurgery or enucleation. Acta Ophthalmol Scand 81(4):383-8,2003.

26. Furdova A, Slezak P, Chorvath M, et al. No differences in outcome between radical surgical treatment (enucleation) and stereotactic radiosurgery in patients with posterior uveal melanoma. *Neoplasma* 57(4):377-81,2010.
27. Moore R. Choroidal sarcoma treated by intraocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol* 14(4):145-52,1930.
28. Stallard HB. Radiotherapy for malignant melanoma of the choroid. *Br J Ophthalmol* 50(3):147-55,1966.
29. De Potter P, Shields CL, Shields JA, et al. Plaque radiotherapy for juxtapapillary choroidal melanoma: visual acuity and survival outcome. *Arch Ophthalmol* 114(11):1357-65,1996.
30. Lommatzsch PK, Alberti W, Lommatzsch, et al. Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 232(8):482-7,1994.
31. Robertson DM, Earle J, Kline RW. Brachytherapy for choroidal melanoma. In: Ryan SJ, ed. *Retina* 2nd ed. St. Louis, MO: C.V. Mosby, 1994.s.773-784.
32. Vrabec TR, Augsburger JJ, Gamel JW, et al. Impact of local tumor relapse on patient's survival after cobalt 60 plaque radiotherapy. *Ophthalmology* 98(6):984-8,1991.
33. Constable IJ, Koehler AM, Schmidt RA. Proton irradiation of simulated ocular tumors. *Invest Ophthalmol* 14(7):547-55,1975.
34. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS Report No. 4. *Arch Ophthalmol* 115(7):886-93,1997.
35. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group: The COMS randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma, II: initial mortality findings. COMS Report No. 10. *Am J Ophthalmol* 125(6):779-96,1998.
36. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, et al. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extraocular extension. *Am J Ophthalmol* 130(1):97-102,2000.
37. Kersten RC, Tse DT, Anderson RL, et al. The role of orbital exenteration in choroidal melanoma with extrascleral extension. *Ophthalmology* 92(3):436-43,1985.
38. Shields JA, Shields CL. *Atlas of Intraocular Tumors*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
39. Rand RW, Khonsary A, Brown WJ, et al. Leksell stereotactic radiosurgery in the treatment of eye melanoma. *Neuro Res* 9(2):142-6,1987.
40. Zambrano A, Chinela A, Bunge HJ, et al. Stereotactic radiosurgery for uveal melanomas. Protocol for treatment. *Archivos de Oftalmologica de Buenos Aires* 64:49-56,1989.
41. Rennie I, Forster D, Kemeny A, et al. The use of single fraction Leksell Stereotactic radiosurgery in the treatment of uveal melanoma. *Acta Ophthalmology* 74(6):558-62,1996.
42. Zehetmayer M, Kitz K, Menapace R, et al. Local tumor control and morbidity after one to three fractions of stereotactic external beam irradiation for uveal melanoma. *Radiother Oncol* 55(2):135-44,2000.
43. Zehetmayer M. Stereotactic photon beam irradiation of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol* 49:58-65,2012.
44. Zehetmayer M, Dieckmann K, Kren G, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy with linear accelerator for uveal melanoma--preliminary Vienna results. *Strahlenther Onkol* 175(Suppl 2):74-5,1999.
45. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Local tumor control, visual acuity, and survival after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 81(1):199-205,2011.
46. Muller K, Nowak PJ, de Pan C, et al. Effectiveness of fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(1):116-22,2005.
47. Krema H, Somani S, Sahgal A, et al. Stereotactic radiotherapy for treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: 3-year follow-up. *Br J Ophthalmol* 93(9):1172-6,2009.
48. Miralbell R, Caro M, Weber DC, et al. Stereotactic radiotherapy for ocular melanoma: initial experience using closed eyes for ocular target immobilization. *Technol Cancer Res Treat* 6(5):413-7,2007.
49. Bogner J, Petersch B, Georg D, et al. A noninvasive eye fixation and computer-aided eye monitoring system for linear accelerator-based stereotactic radiotherapy of uveal melanoma. *Int J Radiat Biol Phys* 56(4):1128-36,2003.
50. Dieckmann K, Bogner J, Georg D, et al. A linac based stereotactic irradiation technique of uveal melanoma. *Radiother Oncol* 61(1):49-56,2001.
51. Muller K, Nowak PJ, Luyten GP, et al. A modified relocatable stereotactic frame for irradiation of eye melanoma: design and evaluation of treatment accuracy. *Int J Radiat Biol Phys* 58(1):284-91,2004.
52. Petersch B, Bogner J, Dieckmann K, et al. Automatic real-time surveillance of eye position and gating for stereotactic radiotherapy of uveal melanoma. *Med Phys* 31(12):3521-7,2004.
53. Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, et al. Radiogenic side effects after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83(1):121-8,2012.
54. Muller K, Naus N, Nowak PJ, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanoma, late clinical results. *Radiother Oncol* 102(2):219-24,2012.
55. Adler JR, Chang SD, Murphy MJ, et al. The CyberKnife: a frameless robotic radiosurgery system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 69(1-4 Pt 2):124-8, 1997.
56. Kuo JS, Yu C, Petrovich Z, et al. The CyberKnife stereotactic radiosurgery system: description, installation, and an initial evaluation of use and functionality. *Neurosurgery* 53(5):1235-9,2003; discussion 1239.
57. Heck B, Jess-Hempfen A, Kreiner HJ, et al. Accuracy and stability of positioning in radiosurgery: long-term results of the Gamma Knife System. *Med Phys* 34(4):1487-95,2007.
58. Martin A, Gaya A. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clin Oncol* 22(3): 157-72,2010.
59. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, et al. The CyberKnife robotic radiosurgery system in 2010. *Technol Cancer Res Treat* 9(5):433-52,2010.
60. Lartigau E, Mirabel X, Prevost B, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy: preliminary results with the CyberKnife. *Onkologie* 32(4):209-15,2009.
61. Greven KM, Greven CM. Orbital, ocular and optic nerve tumors. In: Tepper JE, Gunderson LL, eds. *Clinical Radiation Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2012. s.538.
62. Kaprealian T, Mishra KK, Wang-ChesebroA, Quivey HM. Malignant and Benign Diseases of the Eye and Orbit. In: Hansen EK, Roach M, eds. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*. 2nd ed. New York, NY: Springer,2010. s.82-4.
63. Daftari IK, Petri PL, Shrieve DC, et al. Newer radiation modalities for choroidal tumors. *Int Ophthalmol Clin* 46(1):69-79,2006.
64. Weber DC, Bogner J, Verwey J, et al. Proton beam radiotherapy versus fractionated stereotactic radiotherapy for uveal melanomas: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 63(2):373-84,2005.
65. Sarici AM, Pazarli H. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for medium- and large-sized posterior uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251(11):285-94,2013.
66. Al-Wassia R, Dal Pra A, Shun K, et al. Stereotactic fractionated radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: the McGill University experience. *Int J Radiat Biol Phys* 81(4):455-62,2011.
67. Mullner K, Langmann, Pendl G, et al. Echographic findings in uveal melanomas treated with the Leksell gamma knife. *Br J Ophthalmol* 82(2):154-8,1998.
68. Georgopoulos M, Zehetmayer M, Ruhswurm I, et al. Tumour regression of uveal melanoma after ruthenium-106 brachytherapy or stereotactic radiotherapy with gamma knife or linear accelerator. *Ophthalmologica* 217(5):315-9,2003.
69. Krema H, Heydarian M, Beiki-Ardakani A, et al. A comparison between 125Iodine brachytherapy and stereotactic radiotherapy in the management of juxtapapillary choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 97(3):327-32,2013.
70. Krema H, Heydarian M, Beiki-Ardakani A, et al. Dosimetric and late radiation toxicity comparison between iodine-125 brachytherapy and stereotactic radiation therapy for juxtapapillary choroidal melanoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 86(3):510-5,2013.
71. Haas A, Pinter O, Papaefthymiou G, et al. Incidence of radiation retinopathy after high-dosage single fraction Gamma Knife radiosurgery for choroidal melanoma. *Ophthalmology* 109(5):909-13,2002.
72. Simonova G, Novontny J, Liscak R, et al. Leksell Gamma Knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg* 97(Suppl 5):635-9,2002.
73. Muller K, Nowak PJ, Naus N, et al. Lacrimal gland radiosensitivity in uveal melanoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74(2):497-502,2009.