



# Uvea Melanomlarının Tedavisinde Brakiterapi

## Brachytherapy in the Management of Uveal Melanomas

Samuray Tuncer

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi tümördür. Klinik çalışmalarda, orta büyüklükteki melanomlarda enükleasyon ile iyod-125 brakiterapi arasında yaşamsal beklenti yönünden bir fark olmadığı görülmüştür. Brakiterapi, göz çevresindeki dokuları koruyarak direkt olarak tümöre yüksek doz radyasyon vermeyi amaçlayan gözü koruyucu bir tedavi yöntemidir. Uvea melanomu tedavisinde halen en çok tercih edilen tedavi şeklidir. Brakiterapide rutenyum-106 ve iyod-125 en sık kullanılan radyoizotoplardır. Radyoterapinin kaçınılmaz sonucu olarak olguların büyük kısmında görmeyi etkileyen komplikasyonlar görülür. Komplikasyonlar genellikle geç dönemde meydana gelir. Tedaviye bağlı en sık görülen komplikasyonlar radyasyon retinopatisi ve katarakt oluşumudur. Brakiterapi ile olguların yaklaşık %90'ında lokal tümör kontrolü (göz korunması) vardır. Transpupiller termoterapi ile birlikte uygulandığında (sandviç tedavisi) tümör kontrol oranı %97'ye çıkmaktadır. Ortalama 5 yıllık takip sonunda olguların yaklaşık %10'unda tümör nüksü veya neovasküler glokom nedeniyle enükleasyon gerekmektedir. Metastatik hastalık gelişme oranı, orta boy melanomlarda 5. yılda %10 olarak bildirilmektedir. Büyük melanomlarda (kalınlık >8 mm), bu oran 10. yılda %55 düzeyine kadar yükselmektedir. Brakiterapi öncesi hastaların bu veriler ışığında bilgilendirilmesi son derece önemlidir. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Özel Sayı 43-8)

**Anahtar Kelimeler:** Brakiterapi, komplikasyon, melanom, uvea, uvea melanomu

### Summary

Uveal melanoma is the most common intraocular tumor in adults. Clinical studies have shown similar patient survival rates after treatment of medium-sized melanomas when comparing plaque brachytherapy with radioactive iodine-125 versus enucleation. This finding further emphasizes the importance of this globe-sparing treatment. Brachytherapy is a special local radiotherapy technique that aims to deliver high-dose radiation directly to the tumor by sparing the periocular structures. Brachytherapy is still the most widely used treatment for uveal melanoma. Iodine-125 and ruthenium-106 are the most common radioisotopes used in brachytherapy. After brachytherapy, sight-threatening complications occur unavoidably in many patients. Brachytherapy is mostly associated with long-term complications. Radiation retinopathy and cataract formation are the most common treatment-related complications. Brachytherapy provides local tumor control (ocular salvage) in about 90% of patients. Adjunctive transpupillary thermotherapy (sandwich therapy) improves the control rate of local tumors to 97%. About 10% of patients treated with brachytherapy subsequently require enucleation because of local tumor recurrence or neovascular glaucoma at 5 years of follow-up. Metastatic disease occurs in 10% of patients with medium-sized melanoma at 5-year follow-up. This rate increases to 55% at 10-year follow-up in patients with large melanomas (thickness >8 mm). Thus, it is very important to inform the patients under the light of these data prior to brachytherapy. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Supplement 43-8)

**Key Words:** Brachytherapy, complication, melanoma, uvea, uveal melanoma

### Giriş

Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi tümördür.<sup>1</sup> Sıklığı yılda 1.000.000 kişide 5-7 olarak bildirilmektedir.<sup>2</sup> Uvea dokuları içerisinde en sık koroid etkilenir. Sıklık sırasına göre, olguların %90'ında koroid, %5-%10'unda

siliyer cisim, %3'ünde iris tutulumu görülür. Hemen daima tek gözde tutulum görülür ve diğer göze metastaz yapma riski yoktur.<sup>1</sup>

Uvea melanomu tedavisinde enükleasyon yıllardan beri uygulanan klasik tedavi metodudur. Fakat gözün alınması radikal

bir cerrahi olduğu için uzun dönemde hastada fonksiyonel, psikolojik ve estetik sorunlara neden olabilmektedir. Bu nedenle, orta büyüklükteki tümörlerde (tabanı <16 mm, kalınlığı <8 mm) brakiterapi (episkleral plak radyoterapi) gözü korumaya yönelik geliştirilmiş tedavi yöntemi olarak ön plana geçmiştir.<sup>3,4</sup> İstatistiksel çalışmalarda enükleasyon ile brakiterapi arasında yaşam beklentisi yönünden bir fark olmadığını göstermesi göz koruyucu tedavilerin önemini daha da arttırmıştır.<sup>5-7</sup>

### Brakiterapi Endikasyonları

Brakiterapinin sözlük anlamı, kısa mesafeden (Yunanca kelime "brachy") tedavidir. Brakiterapi, göz çevresindeki dokuları koruyarak direkt olarak tümöre yüksek doz radyasyon vermeyi amaçlayan gözü koruyucu bir tedavi yöntemidir. Uvea melanomu tedavisinde halen en çok tercih edilen tedavi şeklidir.<sup>1</sup> Genellikle kalınlığı <10 mm ve taban çapı <16 mm olan uvea melanomlarında kullanılır.<sup>1</sup> Bu genel endikasyonun dışında, brakiterapinin büyük (kalınlık 8-12 mm),<sup>8</sup> makuler yerleşimli,<sup>9</sup> siliyer cismi tutan,<sup>10</sup> göz dışına yayılım gösteren<sup>11</sup> ve iris yerleşimli melanomlarda<sup>12</sup> da etkili olduğu gösterilmiştir.

### Brakiterapide Kullanılan Radyoizotoplar

Brakiterapide kobalt-60 (Co<sup>60</sup>),<sup>13</sup> rutenyum-106 (Ru<sup>106</sup>),<sup>14</sup> iridyum-192 (Ir<sup>192</sup>),<sup>15</sup> iyod-125 (I<sup>125</sup>),<sup>1,3,4,7</sup> ve palladyum-103 (Pd<sup>103</sup>)<sup>16</sup> izotopları kullanılmıştır. Son yıllarda en sık kullanılan iki izotop Ru<sup>106</sup> ve I<sup>125</sup>'dir. Ru<sup>106</sup> Avrupa'da, I<sup>125</sup> ABD'de daha çok kullanılmaktadır.

Ru<sup>106</sup> beta ışını yayar. Avantajı, uzun bir yarılanma ömrüne (bir yıl) sahip olmasıdır. En önemli dezavantajı ise, kalınlığı en fazla 5 mm'ye kadar olan tümörlerde etkilidir.<sup>14</sup>

I<sup>125</sup> gamma ışını yayar. Yarılanma ömrü nispeten daha kısadır (2 ay). Doku penetrasyonu Ru<sup>106</sup>'ya kıyasla daha fazla olduğundan kalınlığı 10-12 mm'ye kadar olan tümörlerde kullanılabilir. Günümüzde I<sup>125</sup> radyoizotopu daha yaygın biçimde kullanılmaktadır.<sup>1,3,4,7</sup>

### Brakiterapi Öncesi Hazırlık

Brakiterapi öncesi, hastalar detaylı göz muayenesinden geçirilir ve sistemik olarak tetkik edilir. Göz muayenesi sırasında hastanın görme keskinliği, biyomikroskopik muayenesi ve göz içi basıncı (GİB) ölçümü yapılır. Açı tutulumu olduğu düşünülen olgulara gonyoskopi uygulanır. Fundus muayenesinde tümörün klinik özellikleri (oranj pigment, subretinal sıvı veya eksüdatif dekolmanı, tümörün pigmentasyonu (amelanotik/melanotik), bruch rüptürü varlığı), tümörün tipi (kubbe/mantar/diffüz), tümörün lokalizasyonu, tümör boyutları ve tümörün fovea/optik diske uzaklığı belirlenir. Bulgular renkli fundus şemasına aktarılır (Şekil 1). Transillüminasyon ile tümörün yaptığı gölgenin uzanımı ve boyutu tespit edilir. B-mod ultrasonografi (USG) ile tümörün kalınlığı hesaplanır. A-mod USG ile tümör ile akustik reflektivite ve koroid ekskavasyonuna bakılır. Optik koherens tomografi (OKT) ile fovea altı sıvı varlığı (fovea dekolmanı) ve tümör üzerindeki retina bulguları (subretinal sıvı, kistoid ödem, retinoskizis) değerlendirilir. Fundus fluorescein

anjyografisi (FFA) tetkiki her zaman gerekli değildir. Ancak tümörün brakiterapiye yanıtını değerlendirmek için tedavi öncesi yapılmasında fayda vardır. Uvea melanomu tanısı kesinleştikten sonra sistemik muayenede metastaz varlığını ekarte etmek ve hastayı ameliyatı hazırlamak üzere tam kan sayımı, rutin biyokimya (kan glukoz düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), böbrek fonksiyon testleri (BUN, üre, kreatinin)), postero-anterior akciğer grafisi ve tüm batın USG istenir.

### Brakiterapi Uygulaması

Brakiterapi oftalmolog, radyasyon onkoloğu, radyasyon fizikçisi ve bu uygulama konusunda eğitilmiş hemşirenin birlikte çalışmasını gerektiren multidisipliner bir uygulamadır. Plağın göze yerleştirilmesi öncesi iyi bir göz muayenesi yapılarak başlayan multidisipliner yaklaşım, tümör için özel olarak episkleral plağın hazırlanması, plağın göze yerleştirilmesi, gözden uzaklaştırılması ve hastanın takibi ile devam etmektedir.

Kullanılacak plağın çapı, tümörün en büyük çapını her sınırdan 2 mm aşacak şekilde olmalıdır. Optik sinire marjini <2 mm olan tümörlerde çentikli, diğer tümörlerde yuvarlak plaklar tercih edilmelidir.

Brakiterapi ameliyatı iki aşamalıdır. İlk ameliyatta tümörün yerleşim yerine göre konjonktiva açılır. Transillüminasyon ile (arka yerleşimli tümörlerde indirekt oftalmoskopi ile) tümörün sınırları belirlenir ve cerrahi markerlarla işaretlenir (Şekil 2A, 2B).<sup>17</sup> Eğer tümör ekstraoküler kasın insersiyon bölgesinde ise kasa "hangback" sütür konarak kas serbestleştirilir. Radyoaktif plak tümörü kaplayacak şekilde skleraya sütüre edilir (Şekil 2C, 2D). Tümör apeksine ortalama 80-100 Gy arasında bir doz verecek kadar süre göz üzerinde tutulmaktadır (Şekil 3). Bu süre tümörün kalınlığına ve radyoaktif plağın aktivitesine göre değişiklik gösterir. Tüm bu hesaplamalar özel olarak hazırlanmış



**Şekil 1.** Ameliyat öncesi fundus şeması çizilerek tümörle ilgili tüm ayrıntılar belirtilmelidir

- A. Pupilla alanından görülen, saat 3-6 arası (alt temporal) yerleşimli siliyokoroidal melanom,  
B. Lensin hemen gerisinde, temporal yerleşimli siliyokoroidal melanomun USG görünümü,  
C. Fundus şeması çizilerek kullanılacak plağın boyutunun tespiti

bilgisayar programı ile yapılmaktadır. Ameliyat sonrası, hastanın radyasyon güvenliği açısından gerekli kriterleri taşıyan bir ortamda kalması sağlanır. İkinci ameliyatta konulan plak göz üzerinden önceden konulan sütürler kesilerek uzaklaştırılır. İlk ameliyatta kas serbestleştirildiyse tekrar orijinal insersiyon bölgesine sütüre edilir.

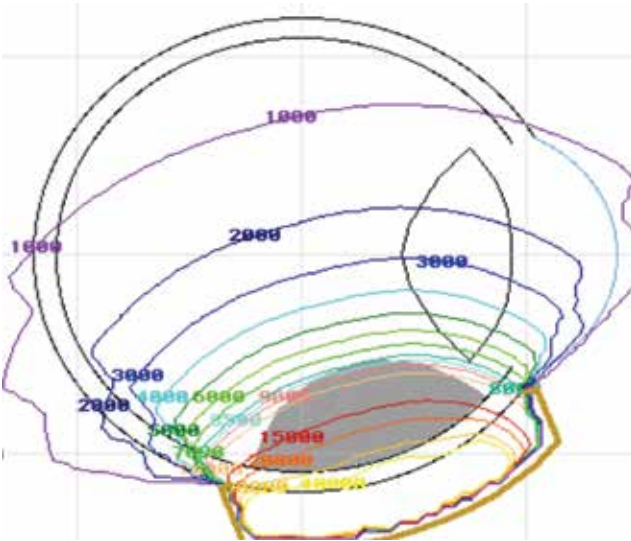
### Brakiterapi Sonrası Hasta Takibi

Brakiterapi sonrası tedavi etkinliğinin ve tedaviye bağlı komplikasyonların değerlendirilmesi için rutin göz muayenesi (biyomikroskopi, aplanasyon tonometrisi, fundus muayenesi), transillüminasyon, A- ve B-scan USG, FFA ve OKT'den faydalanılır.

Ön segment muayenesinde (biyomikroskopi ve aplanasyon tonometrisi ile) katarakt, iriste veya ön kamara açısında



**Şekil 2.** Brakiterapi uygulaması A. Transillüminasyon ile tümörün sınırlarının belirlenmesi, B. Cerrahi marker ile tümör sınırlarının işaretlenmesi, C. Piyes plak (dummy) ile sklera sütürlerinin önceden konulması, D. İç kısmı iyod<sup>125</sup> radyoaktif seedlerle yüklenmiş altın plağın tümörü kaplayacak şekilde yerleştirilmesi



**Şekil 3.** Brakiterapi dozunun hesaplanması (dozimetri eğrisi). Tumorün tepe noktası ortalama 80 Gy olacak şekilde özel bilgisayar programı ile belirlenir

neovaskülarizasyon ve neovasküler glokom değerlendirilir. Fundus muayenesi ile tümöre ait değişiklikler (tümör üzerinde retinoskizis, tümörde regresyon/progresyon/nüks), radyasyon makülopatisi/retinopatisi (maküla/retinada mikroanevrizmalar, hemorajiler, yumuşak eksüdalar -mikroinfarktlar-, sert eksüdalar ve intraretinal ödem), radyasyon papillopatisi (optik sinir başında ödem, papilla çevresinde kıymık şeklinde kanamalar ve yumuşak eksüdalar -mikroinfarktlar-), kistoid maküla ödemi, retina ven dal/dalcık tıkanıklığı, retina arter dal/dalcık tıkanıklığı, persistan retina dekolmanı (tedavi sonrası  $\geq 1$  kadranda oluşması veya artış göstermesi ve  $>6$  ay kalması), tümöre bağlı lipid eksüdasyon, epiretinal membran oluşumu, vitreus içi kanama ve proliferatif radyasyon retinopatisi (NVD, NVE) gibi tedaviye bağlı komplikasyonlar değerlendirilir. Bu bulguların varlığı ve yokluğu fundus çizimi ile birlikte tek tek değerlendirilerek dosyaya not edilir.

Brakiterapi sonrası tümör regresyonu genellikle tedaviden 3-6 ay sonra başlar. Tedavi sonrası subretinal sıvının kaybolması, tümörün boyutunda küçülme olması veya tam koryoretinal skar gelişmesi "tümörde regresyon" olarak tanımlanır (Şekil 4, 5). Önce tümöre bağlı subretinal sıvı azalır. Sonrasında tümör kalınlığında azalma meydana gelir. Bu değişiklikler indirekt oftalmoskopi, OKT ve USG ile takip edilir. A- ve B-mod USG'de regrese olan tümör kalınlığında azalma, iç reflektivitede artış (A-mod USG) ve akustik dolulukta artış (B-mod USG) izlenir (Şekil 4, 5). Fundus fluoresen anjiyografisinde tümör içi damarlanmanın azalmasına bağlı hipofloresans, geç venöz evrede sızıntı ve boya göllenmesinde azalma görülür (Şekil 6).

Tedaviye rağmen tümör boyutunda artışa "tümörde progresyon", tümörün regresyon sonrası tekrar büyümesine "tümör nüksü" denilir. Brakiterapi sonrası tümör nüksü nadir görülür.

### Brakiterapi Komplikasyonları

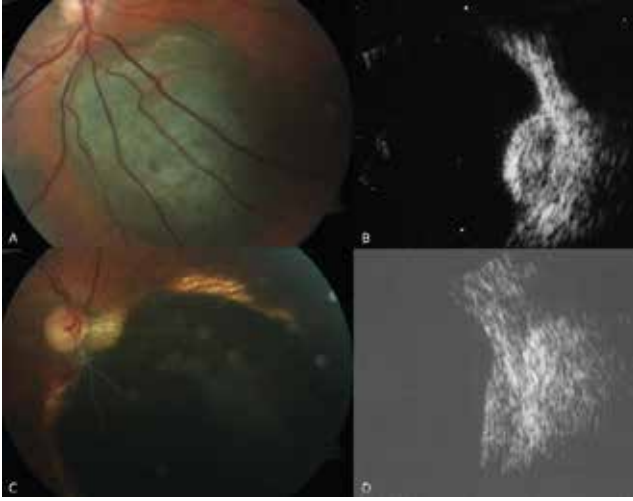
Brakiterapi uvea melanomlarında göz koruyucu tedavi yöntemi olarak yerini almıştır. Ancak bu tedavide radyasyona bağlı komplikasyonlar oldukça fazladır. Özellikle büyük uvea melanomlarının tedavisi sonrasında gözü ve görmeyi tehdit eden komplikasyonlar daha sık gelişir.<sup>1,8,9,18-19</sup>

Brakiterapiye bağlı komplikasyonlar operasyon sonrası günler içinde gelişen erken komplikasyonlar ve aylar-yıllar içinde gelişen geç komplikasyonlar olmak üzere ikiye ayrılır.

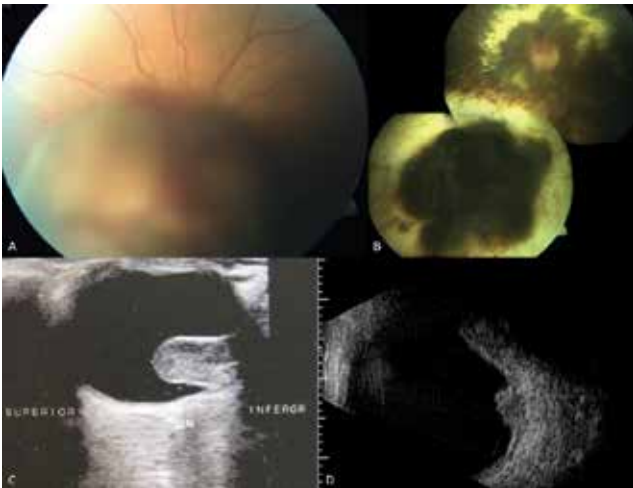
Erken dönemde gelişen komplikasyonlar nadirdir. Bunlar akut eksüdatif retina dekolmanı, regmatojen retina dekolmanı, enfeksiyon, tümör içine veya vitreus içine kanama, gözde iritasyon ve diplopidir. Akut eksüdatif retina dekolmanı, radyoaktivitesi yüksek plaklarda daha sık görülür. Büyük bir kısmı (%90') kendiliğinden düzelir. Regmatojen retina dekolmanı, plağın yerleştirilmesi sırasında derin geçilen sütürün retinada oluşturduğu yırtık nedeniyle meydana gelir. Diplopi sıklıkla plak yerleştirilirken kas disinsersiyonu yapılan olgularda görülür.

Komplikasyonlar genellikle geç dönemde meydana gelir (Şekil 7).<sup>4</sup> Geç komplikasyonlar genellikle 1 yıldan sonra

(sıklıkla 18. ayda) oluşur. Bunlar arasında katarakt (Şekil 7A),<sup>10,19,20</sup> iris neovaskülarizasyonu/neovasküler glokom (Şekil 7B),<sup>10,19</sup> tümörde lizise bağlı göz içi basıncı artışı,<sup>21</sup> vitreus içi kanama (Şekil 7C),<sup>10,19</sup> radyasyon retinopatisi (Şekil 7D),<sup>19,22</sup> radyasyon makulopatisi (Şekil 7E, 7F),<sup>19,22</sup> optik nöropati (radyasyon papillopatisi) (Şekil 7G),<sup>9,19,23-25</sup> persistan retina dekolmanı,<sup>10,19</sup> tümöre bağlı lipid eksüdasyonu (Şekil 7H)<sup>26,27</sup> ve sklera nekrozu (Şekil 7I)<sup>1,10</sup> sayılabilir. Bu komplikasyonların bir çoğu tümör tarafından tutulmayan göz dokularının maruz kaldığı radyasyon hasarına bağlıdır.<sup>19,28</sup>

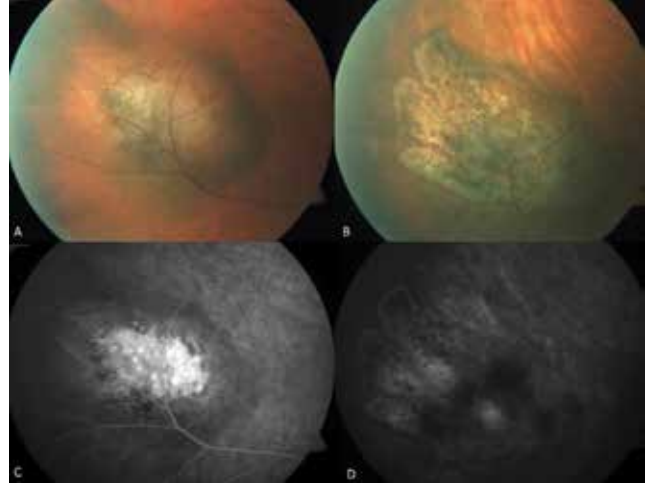


**Şekil 4.** Brakiterapi sonrası tümör regresyonu. A. Sağ göz renkli fundus fotoğrafında papillanın hemen altında yerleşim gösteren kubbe şeklinde koroid melanomu görülmektedir. B. Brakiterapi öncesi B-mod USG'de tümör kalınlığının 5,8 mm, tümör iç yapısının düşük-orta akustik dolulukta olduğu ve koroid ekskavasyonu varlığı izlenmektedir. C. Brakiterapi sonrası tümörde tam regresyon dikkati çekmektedir. D. Brakiterapi sonrası B-mod USG'de tümör kalınlığının 3,2 mm'ye gerilediği ve tümör içi akustik doluluğun hafifçe arttığı görülmektedir

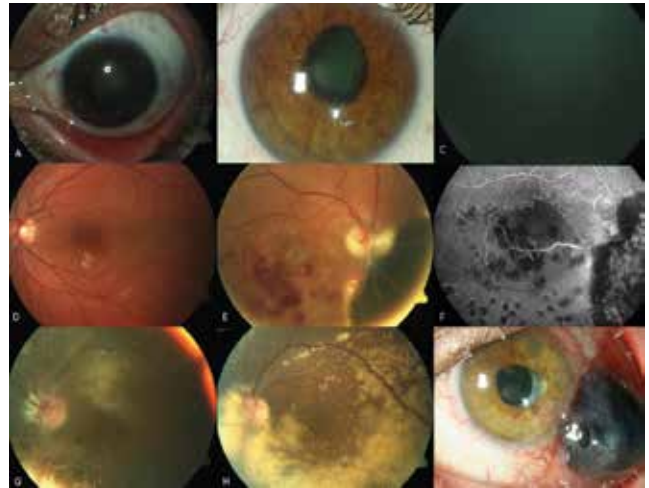


**Şekil 5.** Brakiterapi sonrası tümör regresyonu. A. Sol göz renkli fundus fotoğrafında alt perifer yerleşimli, optik siniri örten mantar şeklinde koroid melanomu görülmektedir. B. Brakiterapi sonrası tümörde tam regresyon sağlanmıştır. C. Brakiterapi öncesi B-mod USG'de tümör kalınlığının 10,0 mm olduğu, mantar şeklinde optik sinir üzerine örttüğü izlenmektedir. D. Brakiterapi sonrası B-mod USG'de tümör kalınlığının 3,2 mm'ye gerilediği (tam regresyon) görülmektedir

Brakiterapi sonrası en sık ve en erken görülen komplikasyon radyasyon retinopatisidir.<sup>18</sup> Bazı yayınlarda ise en sık görülen komplikasyon kataraktı oluşumudur.<sup>10,19,20</sup> Ön yerleşimli tümörlerde katarakt ve neovasküler glokom sık görülürken,<sup>10</sup> optik disk ve makülaya yakın arka yerleşimli tümörlerde radyasyon retinopatisi/makulopatisi/papillopatisi daha sık görülmektedir.<sup>18</sup>



**Şekil 6.** Brakiterapi sonrası tümör regresyonu. A. Renkli fundus fotoğrafında sağ üst temporal midperiferde, üzerinde RPE atrofisi ve oran pigmentlerinin olduğu küçük koroid melanomu görülmektedir. B. Brakiterapi sonrası tümörde tam regresyon (skar oluşumu) izlenmektedir. C. Brakiterapi öncesi FFA tetkikinde tümör santralinde belirgin hiperfluoresans, çevresinde hipofluoresans görülmektedir. D. Brakiterapi sonrası FFA tetkikinde tümör iç yapısındaki damarlanmanın tam regresyon ile uyumlu olarak hiperfluoresansın kaybolduğu, tümör bölgesinde koryoretinal atrofiye sekonder sklera boyanmasına bağlı minimal hiperfluoresans olduğu izlenmektedir



**Şekil 7.** Brakiterapi komplikasyonları. Ön yerleşimli (iris ve/veya siliyer cismi tutan) tümörlerde lens (katarakt), iris (iris neovaskülarizasyonu veya rubeozis iridis) ve ön kamara açısı (neovasküler glokom) ile ilgili problemler daha sık görülür. Optik disk ve makülaya yakın arka yerleşimli tümörlerde retina (radyasyon retinopatisi ve makulopatisi) ve optik disk (radyasyon papillopatisi) ile ilgili sorunlara daha sık rastlanır. A. Radyasyon kataraktı (cataracta protracta), B. Iris neovaskülarizasyonu (NVI) ve neovasküler glokom (NVG), C. Vitreus içi kanama, D. Radyasyon retinopatisi, E-F. Radyasyon makulopatisi (iskemik tipte makulopati) ve alt temporal ven dal tıkanıklığı, G. Radyasyon papillopatisi, H. Tümöre bağlı lipid eksüdasyonu, I. Sklera nekrozu

Brakiterapi sonrası neovasküler glokom gelişebilir.<sup>29</sup> Neovasküler glokom gelişiminde en önemli risk faktörleri büyük tümör çapı ve retina dekolmanı varlığıdır.<sup>8,9,30</sup> Özellikle büyük tümörlerde oküler iskeminin ortadan kaldırılması ve retina dekolmanının emiliminin sağlanması neovasküler glokom gelişimini engelleyebilir.<sup>31</sup>

Sklera nekrozu radyasyona bağlı olarak kan akımının bozulmasına ve nekrotik tümör hücrelerinden lizozomal enzim salınımına bağlı olabilir.<sup>32</sup> Büyük tümörlerde ve artmış göz içi basıncı varlığında bu risk artmaktadır.<sup>10</sup>

## Brakiterapi Sonuçları

Brakiterapide üç ana hedef vardır. Bunlar hastanın hayatının kurtarılması, gözün yerinde kalması ve görmenin korunmasıdır. Bu amaçlara yönelik olarak brakiterapi sonuçları üç bölümde incelenebilir. Bunlar göz korunma oranı, görme düzeyi ve metastaz gelişimidir.

Brakiterapi ile olguların yaklaşık %90'ında göz korunma imkanı vardır. Transpupiller termoterapi ile birlikte uygulandığında (sandviç tedavisi) tümör kontrol oranı %97'ye çıkmaktadır.<sup>33</sup> Brakiterapi sonrası tümör nüks ettiğinde veya radyasyona bağlı ciddi komplikasyonlar geliştiğinde enükleasyon gündeme gelebilir. Bu oran yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir.<sup>8,34</sup> Büyük tümörlerde (kalınlık >8 mm) sekonder enükleasyon riski %34'ü bulmaktadır.<sup>8</sup>

Brakiterapide görsel prognoz esas olarak tümörün boyutuna ve yerleşim yerine bağlıdır.<sup>35-37</sup> Shields ve ark.<sup>38</sup> brakiterapi sonrası görmenin azaldığını ve 10. yılda olguların üçte ikisinde görmenin <0,1 düzeyine indiğini bildirmişlerdir. Görme prognozunu kötü yönde etkileyen faktörler, tümörün fovea ve optik diske yakın (<5 mm) yerleşimi, başlangıç tümör kalınlığının fazla olması, ileri yaş, diabetes melitus gibi damarsal hastalıkların varlığı, persistan retina/fovea dekolmanıdır.<sup>8,38</sup>

Koroid melanomunda brakiterapi ile enükleasyon yöntemini karşılaştıran çalışmalarda metastaz gelişme riski açısından benzeri sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir.<sup>1,3,7</sup> Brakiterapi sonrası metastaz gelişme oranı, COMS çalışmasına göre orta boy melanomlarda 5 yılda %10 olarak bildirilmektedir.<sup>7</sup> Ancak büyük tümörlerde (kalınlık >8 mm), izlem süresinin 10. yılında olguların %55'inde metastaz geliştiği gözlenmiştir.<sup>8</sup>

## Kaynaklar

- Shields JA, Shields CL. Posterior uveal melanoma: clinical features. In: Shields JA, Shields CL, eds. Intraocular tumors. An atlas and textbook. Philadelphia: WB Saunders; 2008:86-115.
- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States:1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110:956-61.
- Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, et al. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2003;110:2223-34.
- Shields JA. Management of posterior uveal melanoma: past, present, future. *Retina*. 2002;22:139-42.
- Augsburger JJ, Schneider S, Freire J, et al. Survival following enucleation versus plaque radiotherapy in statistically matched subgroups of patients with choroidal melanomas: results in patients treated between 1980 and 1987. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:558-67.

- De Potter P, Shields CL, Shields JA, et al. Impact of enucleation versus plaque in the management of juxtapapillary choroidal melanoma on patient survival. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:109-14.
- Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. 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*. 2001;119:969-82.
- Shields CL, Naseripour M, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002;109:1838-49.
- Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Radiation complications and tumor control after plaque radiotherapy of choroidal melanoma with macular involvement. *Am J Ophthalmol*. 1999;127:579-89.
- Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Plaque radiotherapy of uveal melanoma with predominant ciliary body involvement. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:170-7.
- Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Plaque radiotherapy for management of ciliary body and choroidal melanoma with extrascleral extension. *Am J Ophthalmol*. 2000;130:97-102.
- Shields CL, Shah SU, Bianciotto CG, et al. Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: impact of melanoma-related glaucoma on outcomes. *Ophthalmology*. 2013;120:55-61.
- Adams KS, Abramson DH, Ellsworth RM, et al. Cobalt plaque versus enucleation for uveal melanoma: comparison of survival rates. *Br J Ophthalmol*. 1988;72:494-7.
- Bergman L, Nilsson B, Lundell G, et al. Ruthenium brachytherapy for uveal melanoma, 1979-2003: survival and functional outcomes in the Swedish population. *Ophthalmology*. 2005;112:834-40.
- Valcarcel E, Valverde S, Cardenas H, et al. Episcleral iridium-192 wire therapy for choroidal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:1091-7.
- Finger PT, Berson A, Szechter A. Palladium-103 plaque radiotherapy for choroidal melanoma: results of a 7-year study. *Ophthalmology*. 1999;106:606-13.
- Finger PT, Iezzi R, Romero JM, et al. Plaque-mounted diode-light transillumination for localization around intraocular tumors. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:179-83.
- Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:609-14.
- Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2004;111:1768-77.
- Henk JM, Whitelocke RA, Warrington AP, et al. Radiation dose to the lens and cataract formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25:815-20.
- Kiratli H, Bilgic S. Tumour-lysis-related elevation of intraocular pressure following high-dose rate brachytherapy for choroidal melanoma. *Eye*. 2004;18:793-4.
- Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al. Radiation retinopathy. *Ophthalmology*. 1982;89:1494-501.
- Brown GC, Shields JA, Sanborn G, et al. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology*. 1982;89:1489-93.
- Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH. Radiation-induced optic neuropathy following brachytherapy of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231:267-70.
- Lommatzsch PK, Alberti W, Lommatzsch R, et al. Radiation effects on the optic nerve observed after brachytherapy of choroidal melanomas with 106Ru/106Rh plaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1994;232:482-7.
- Mashayekhi A, Tuncer S, Shields CL, et al. Tumor-related exudation following plaque radiotherapy of choroidal melanoma: The role of Bruch's membrane rupture. *Ophthalmology*. 2010;117:1013-23.
- Mashayekhi A, Tuncer S, Shields CL, et al. Tumor-related lipid exudation and associated tumor-related complications after plaque radiotherapy of posterior uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23:399-409.
- Puusaari I, Heikkonen J, Kivelä T. Effect of radiation dose on ocular complications after iodine brachytherapy for large uveal melanoma: empirical data and simulation of collimating plaques. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:3425-34.

29. Foss AJ, Whelehan I, Hungerford JL, et al. Predictive factors for the development of rubeosis following proton beam radiotherapy for uveal melanoma. *Br J Ophthalmol.* 1997;81:748-54.
30. Kivelä T, Eskelin S, Mäkitie T, et al. Exudative retinal detachment from malignant uveal melanoma: predictors and prognostic significance. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42:2085-93.
31. Augsburger JJ, Roth SE, Magargal LE, et al. Panretinal photocoagulation for radiation-induced ocular ischemia. *Ophthalmic Surg.* 1987;18:589-93.
32. Messmer E, Bornfeld N, Foerster M, et al. Histopathologic findings in eyes treated with a ruthenium plaque for uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1992;230:391-6.
33. Shields CL, Cater JC, Shields JA, et al. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:933-40.
34. Shields CL, Shields JA, Karlsson U, et al. Reasons for enucleation after plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. Clinical findings. *Ophthalmology.* 1989;96:919-23.
35. Finger PT. Tumour location affects the incidence of cataract and retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. *Br J Ophthalmol.* 2000;84:1068-70.
36. Packer S, Stoller S, Lesser ML, et al. Long-term results of iodine 125 irradiation of uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1992;99:767-73.
37. Quivey JM, Augsburger J, Snelling L, et al. 125I plaque therapy for uveal melanoma. Analysis of the impact of time, and dose factors on local control. *Cancer.* 1996;77:2356-62.
38. Shields CL, Shields JA, Cater J, et al. Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long-term visual outcome in 1106 patients. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:1219-28.