



# Uvea Melanomu; Tanı ve Tedavide Güncel Yaklaşımlar

## Uveal Melanoma; Current Trends in The Diagnosis and Management

Berçin Tarlan\*, Hayyam Kıratlı\*\*

\*Serbest Hekim, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

\*\*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Yetişkinlerde en sık görülen göz içi kötü huylu tümör olan uvea melanomu iris, siliyer cisim ve koroideadaki melanositlerden gelişir. Tanıda biyomikroskopi ve indirekt oftalmoskopi ile yapılan klinik muayene esas alınır, ultrasonografi, fundus flöresesin anjiyografi ve optik koherens tomografi gibi tanısal tetkikler ile doğrulanır. Arka uvea melanomu tanısı, dilatasyonlu fundus muayenesinde klasik olarak pigmente, kubbe şeklinde kitlenin tespit edilmesiyle konur. Tümör A-mod ultrasonografide düşük-orta yansımaya özelliği gösterirken, B-mod ultrasonografide hiperekoik ve akustik boşluk görünümü veren göz içi kitlesi şeklinde görülür. Şüpheli pigmente koroidal bir lezyonun yönetimi, lezyonda büyümenin gösterilmesi, kalınlığın 2 mm'den büyük olması, semptom, subretinal sıvı ve turuncu pigment mevcudiyeti, optik diske 3 mm'den daha yakın mesafede bulunması, halo ve druzen bulunmaması gibi koroidea melanomuna dönüşüm lehine risk faktörleri göz önüne alınarak belirlenir. Son yıllarda meydana gelen tanı ve tedavideki gelişmeler tedavide enükleasyondan, transpupiller termoterapi, radyoterapi gibi göz koruyucu tedavi seçeneklerine kaymaya sebep olmuştur. Tedavi öncesinde tümörden ince iğne aspirasyon biyopsisinin genetik değerlendirilmesiyle prognoz öngörülebilir ve metastatik hastalığa yönelik tedaviyi ve önlemeyi hedef alan klinik çalışmalar için yüksek riskli hastalar belirlenebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Göz, tümör, uvea melanomu

### Summary

Uveal melanoma, which is the most common primary intraocular malignancy in adults, arises from melanocytes within the iris, ciliary body and choroid. The diagnosis is based principally on clinical examination of the tumor with biomicroscopy and indirect ophthalmoscopy and confirmed by diagnostic techniques such as ultrasonography, fundus fluorescein angiography and optical coherence tomography. The clinical diagnosis of posterior uveal melanomas can be made when the classical appearance of a pigmented dome-shaped mass is detected on dilated fundus exam. Uveal melanomas classically show low to medium reflectivity on A-scan ultrasonography and on B-scan ultrasonography the tumor appears as a hyperechoic, acoustically hollow intraocular mass. Management of a suspicious pigmented lesion is determined by its risk factors of transforming into a choroidal melanoma, such as documentation of growth, thickness greater than 2 mm, presence of subretinal fluid, symptoms and orange pigment, margin within 3 mm of the optic disc, and absence of halo and drusen. Advances in the diagnosis and local and systemic treatment of uveal melanoma have caused a shift from enucleation to eye-conserving treatment modalities including transpupillary thermotherapy and radiotherapy over the past few decades. Prognosis can be most accurately predicted by genetic profiling of fine needle aspiration biopsy of the tumor before the treatment, and high-risk patients can now be identified for clinical trials that may lead to target-based therapies for metastatic disease and adjuvant therapy which aims to prevent metastatic disease.

**Keywords:** Eye, neoplasm, uveal melanoma

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Berçin Tarlan, Serbest Hekim, Göz Hastalıkları, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 530 880 67 07 E-posta: bercintarlan@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 15.05.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 14.09.2015

©Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Bu makale Creative Commons Attribution Lisansı koşulları altında korunmaktadır.

## Giriş

### Epidemiyolojik Özellikler

Melanom, melanositlerden köken alan kötü huylu bir tümördür ve vücutta deriden (%91), göz ve göz çevresi dokulardan (%5), mukozalardan (%1) kaynaklanabilir.<sup>1</sup> Yüzde iki olguda ise kaynak belirlenmemektedir.<sup>1</sup> Göz melanomları uveada (%85), kapaklar/orbitada (%10) ve konjonktivada (%5) görülebilmektedir.<sup>1,2</sup> Uvea melanomu erişkinlerde en sık görülen birincil göz içi kötü huylu tümördür ve %90'ı koroideada, %7'si siliyer cisimde, %2'si iriste ortaya çıkmaktadır.<sup>3</sup> Tümörün görüldüğü bireylerde ortalama tanı yaşı 60 olup, erkeklerde milyonda 4,9, kadınlarda ise milyonda 3,7 olarak görüldüğü hesaplanmaktadır.<sup>4,5,6,7</sup>

Son yirmi yılda tedavide yaklaşım, enükleasyondan gözü koruyucu tedavilere doğru kaymış olsa da 5 yıllık sağkalım oranı bu süreçte sabit kalmıştır (yaklaşık %81,6). Gözü koruyucu tedavileri tercih etme yönünde eğilime ek olarak küçük melanom olarak sınıflanabilecek tümör grubunda da izlem yerine daha erken aşamada tedavi uygulama eğilimi artmıştır.<sup>4,7</sup>

### Predispozan Faktörler

Uvea melanomu gelişiminde konağa ait olan ve çevresel faktörler etkili olmaktadır.

#### - Konağa Ait Faktörler

Uvea melanomu için başlıca risk faktörleri beyaz ırk, açık ten ve açık iris rengi olarak sayılmaktadır.<sup>8</sup>

#### Melanomla İlişkili Melanositik Lezyonlar

**Koroidea Nevüsü:** Otuz yaş üstü bireylerin %3'ünde koroideada nevüs görülebilir ve yapılan çalışmalarda her yıl 4300-8845 nevüs olgusunun bir tanesinde koroidea melanomuna dönüşüm gelişebileceği ileri sürülmektedir.<sup>9,10</sup>

**Oküler/Okülodermal Melanositozis:** Oküler veya okülodermal melanositozis siyah ırk, Hispanik ve Asya toplumunda daha sık görülen episklere, uvea ve derinin hiperpigmentasyonu ile karakterize bir durumdur. Beyaz ırkta %0,04 oranında görülmekle birlikte her 400 olgudan birinde uvea melanomu gelişeceği kabul edilmektedir.<sup>11</sup>

**Kutanöz Nevüs:** Yapılan olgu-kontrol çalışmaları kutanöz nevüs varlığının uvea melanomu için risk faktörü olabileceğini, aynı şekilde displastik nevüs sendromu olgularında da uvea melanomu görülme oranında artış olduğunu göstermişlerdir.<sup>12,13</sup> Bu durum uvea melanomu olgularının dermatolojik açıdan da değerlendirilmesini gerektirmektedir.

**Ailesel Uvea Melanomu:** Son dönemde germline *BAP1* mutasyonu görülen bazı olgularda otozomal dominant geçişli herediter kanser sendromu tanımlanmıştır. Bu mutasyonu taşıyan hastalarda uvea melanomu, deri melanomu, atipik spitz tümörleri, mezotelyoma, menenjiyoma, akciğer adenokarsinomu ve diğer birçok kanser türünün görülme sıklığında artış izlenmiştir.<sup>14,15</sup>

#### - Çevresel Faktörler

**Güneş ışığı:** Deri melanomunun aksine ultraviyole ışınlarının özel bir durum olarak kaynak ışıkları dışında uvea melanomu gelişiminde rol aldığı gösterilmemiştir.<sup>13,16</sup>

**Diyet, Sigara ve Alkol Tüketimi:** Bugüne kadar diyet, sigara ve alkol tüketiminin uvea melanomu görülme oranına etkili olduğunu gösteren bir çalışma yoktur.

### Uvea Melanomunda Tanı Yöntemleri

Uvea melanomunda tanı esas olarak biyomikroskopi ve indirekt oftalmoskopi aracılığıyla yapılan klinik muayeneye dayanır. Onkolojinin temel ilkelerinin aksine, göz içi neoplastik lezyonların tanısında histolojik ve sitolojik değerlendirme rutin olarak kullanılmaz. 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. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tanının klinik olarak belirsiz olduğu durumlarda kullanılabilir ve deneyimli bir oküler patoloğun değerlendirmesi ile tanı kesinleştirilebilir. Günümüzde küçük, şüpheli pigmente koroidea lezyonlarının takibi ve ne zaman tedavi edilmesi gerektiği konusunda kesin endikasyonlar olmaması ve uvea melanomu olgularında metastatik hastalık açısından en önemli prognostik faktörlerden birinin artık sitogenetik bulgular olduğunun anlaşılması üzerine tanı sonrası biyopsi daha sık kullanılmaya başlanmıştır.<sup>17,18</sup>

Uvea melanomunda tanısız gecikmeleri araştıran çalışmalar, bu lezyonların %28-37 oranında ilk muayenede tespit edilemediğini göstermiştir. Bu nedenle arka segmentte herhangi bir patolojiyi düşündüren; fotopsi, metamorfopsi, görme kaybı gibi semptomları bulunan tüm hastalarda pupil dilatasyonu ile ayrıntılı fundus muayenesi mutlaka yapılmalıdır.<sup>19,20,21,22</sup>

Arka uvea melanomu (siliyer cisim ve koroidea melanomu) klasik olarak kahverengi kubbe şeklinde kitle olarak görülmekle birlikte mantar şeklinde (%20) veya yaygın tipte (%5) görülebilir. Tümör %55 oranında pigmente, %15 oranında pigmentsiz ve %30 oranında pigmentli ve pigmentsiz alanların birlikte olduğu kitle şeklinde olabilir.<sup>3,23</sup>

En sık alt kadranda (%45) görülen iris melanomları %82 olguda pigmentlidir ve nodüler, yaygın, balık yumurtası (tapioka) olmak üzere üç ayrı konfigürasyonda büyüme gösterebilirler.<sup>24</sup>

Klinik muayenede gözle kolayca görülebilen iris melanomlarının aksine siliyer cisim melanomları, özellikle küçük olduklarında, iris arkasında kalabilirler ve zorlukla farkedilebilirler. Aynı şekilde koroidea melanomları, pupil dilatasyonu sonrası fundus ayrıntılı incelenmez ise gözden kaçabilir. Renkli fundus fotoğraflama büyüklük ve lokalizasyonlarının belgelenmesi, takiplerde, başta büyüme olmak üzere kötü huylu bir tümöre dönüşüm bulgularının değerlendirilmesi açısından çok önemlidir.

Arka uvea melanomları klinik uygulamada ve çalışmalarda genellikle tümör kalınlığı esas alınarak sınıflandırılırlar. Bu sınıflamaya göre kalınlığı 3 mm'ye kadar ve en geniş taban çapı 16 mm'ye kadar olan tümörler küçük, kalınlığı 3,1-8 mm arası ve en geniş taban çapı 16 mm'ye kadar olan tümörler orta, kalınlığı 8 mm'den büyük ve en geniş taban çapı 16 mm'den büyük tümörler büyük melanomlar olarak adlandırılırlar.<sup>23,25</sup> USG ölçümlerinde tümör kalınlığında her 1 mm artışın metastaz riskini %5 arttırdığı kabul edilmektedir.<sup>23</sup> Kanser evrelemesi,

klınık, patolojik ve genetik faktörler göz önüne alınarak hastalığın yayılım derecesinin sınıflandırılmasıdır. American Joint Committee on Cancer tarafından yapılan sınıflamada tümörün boyutları T grubunda (1-4), lenf nodu tutulumu N grubunda (NX, N0, N1) ve uzak metastaz varlığı M grubunda (MX, M0, M1a, M1b, M1c) değerlendirilir ve belirtilir (Tablo 1). Arka uvea melanomu olgularında T, öncelikli olarak tümör taban çapı ve kalınlığına göre (T1, T2, T3, T4) sınıflandırılır, alt gruplar ise siliyer cisim tutulumu ve sklera dışı yayılım mevcudiyetine göre (a, b, c, d, e) belirlenir. Yapılan çalışmalarda bu sınıflama ile de prognozun öngörülebileceği gösterilmiş olup, beş yıllık sağkalım oranı T1 tümörlerde %100, T2 tümörlerde %90,4, T2a tümörlerde %63,6, T3, T3a ve T4 tümörlerde %50 olarak bildirilmiştir.<sup>26</sup> Arka uvea melanomlarında ise 10 yıllık metastaz oranı T1 tümörlerde %15, T2 tümörlerde %25, T3 tümörlerde %49 ve T4 tümörlerde %63 olarak bulunmuştur.<sup>27</sup>

Küçük melanomlar düz ya da kubbe şeklinde olabilirler. Zamanla gelişen Bruch membran rüptürü melanoma patognomik olan mantar şeklini verir, bu görünüm USG'de kolayca değerlendirilebilir. Tümör Bruch membran rüptürü sonrası retinayı infiltre ederse vitreus hemorajisi görülebilir.<sup>28</sup>

USG uvea melanomu tanısında klinikte en sık kullanılan yardımcı testtir. Tümör A-mod USG'de klasik olarak düşük-orta iç yansıma özelliği gösterir ve B-mod USG'de akustik olarak içi boş mantar ya da kubbe şeklinde koroidea kitlesi olarak görülür. A-modda tümör içinden yansıyan düşük-orta dalgaların (dikenler) yüksekliği skleraya doğru azalır, bu modda tipik olarak yüksek yansıma özelliği veren koroidea hemanjiomundan ayrımı yapılabilir. B-modda tümör hiperkoik kitle şeklinde görülür ve yansıma çevresini saran koroideadan daha düşük kalarak akustik boşluk görünümünü verir, ayrıca koroideada çanaklaşma izlenebilir. Bu özellik daha çok büyük tümörlerde görülür ve ek olarak orbital gölgelenme izlenebilir.<sup>29,30</sup> USG aynı zamanda göz dışı yayılımın değerlendirilmesinde faydalıdır, yayılımın olduğu alanlar normal orbital dokularla karşılaştırıldığında düşük yansıma veren bölgeler şeklinde değerlendirilirler.<sup>28</sup>

**Tablo 1. Uvea melanomunda 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 (7th ed). New York, NY: Springer; 2010:547-560.

Siliyer cisim melanomlarında tümörün tespitinin zorluğu açısından UBM kullanışlı bir tekniktir. Tümör yüzeyinde görülen hiporeflektif plak, tümöre özel vasküler yapı, orta iç yansıma ve eğer mevcutsa göz dışı yayılım bu teknikte değerlendirilebilen özelliklerdir.<sup>31</sup> Ön segment OKT, iris ve siliyer cisim melanomları görüntülemesinde kullanılmakta olan yeni bir tekniktir ancak derin dokulara penetrasyon zorluğu nedeniyle USG ile elde edilen sonuçlar alınmaz.<sup>32</sup> Bu yardımcı görüntüleme yöntemleri yokluğunda transillüminasyon, gonioskopi ve hasta, tümör yönüne bakarken yapılacak oblik biyomikroskopi siliyer cisim melanomlarında yardımcı olabilir.<sup>28</sup>

Uvea melanomları koroidea dolaşımına ek olarak kendi iç dolaşımlarına sahiptirler. Günümüzde tanının doğrulanması açısından bu çift dolaşımın veya tümör damarlarından sızıntının gösterilmesi nadir olarak gerekir. Bu özelliklerin görüntülediği FFA ayırıcı tanıda var olan başka lezyonlar düşünüldüğünde ön plana çıkan bir tekniktir. Ayrıca brakiterapi sonrası gelişen radyasyon retinopatisi, radyasyon makülopatisi gibi komplikasyonların tanı ve takibinde kullanılmaktadır.

Oküler onkolojide OKT tanı, tedavi planında ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde yardımcı test olarak kullanılabilir. Spektral-domain OKT ile koroidea melanomunda lezyon üzerindeki retina ve retina pigment epiteline ait değişiklikler ayrıntılı olarak değerlendirilebilir. Koroidea melanomlarının çoğunda boyut nedeniyle koroidea nevusünden kolaylıkla ayırım yapılabilirken, özellikle kalınlığı 3 mm altında olan lezyonlarda bu ayırım bazen zorlaşabilir. Bu olgularda, melanoma dönüşüm lehine kabul edilen yüksek risk faktörlerinden biri olan subretinal sıvı tespitinde OKT yardımcı olabilir.<sup>33,34,35</sup> Teknolojik ilerlemeler sonucunda enhanced depth imaging gibi yeni görüntüleme teknikleri ile koroidea ve sklera gibi daha derin dokular incelenebilmektedir. Bu teknik ile koroidea nevusü kubbe şeklinde ya da düz, tümörün pigmentasyonuna bağlı olarak derin koroidal gölgelenmeye neden olan lezyon olarak izlenir. Kitle üzerinde retina pigment epitelinde atrofi veya kayıp, bu bölgede koryokapillariste sıkışma ve fotoreseptör kaybı görülebilir. Koroidea melanomunda ise bütün bu sayılan özellikler görülebilmekle birlikte yapılan çalışmalar pürüzlü görünümde fotoreseptörler ile subretinal sıvının özellikle nevus melanom ayırımında koroidea melanomu lehine olduğu gösterilmiştir (Resim 1).<sup>33,34,35</sup>

FOF görüntülemesinde, pigmentli tümörün kendisi orta derecede hipofloresans özellik gösterirken, pigmentless (amelanotik) tümörlerde orta derece hiperfloresans izlenir. Bu özelliklerden bağımsız olarak her iki tip tümörde, turuncu pigment, druzen ve subretinal sıvıya bağlı olarak hiperotofloresans izlenebilir. Turuncu pigment varlığı, hiperotofloresans özellik gösteren alanların klinik muayenede şüpheli olarak görülen alanlarla karşılaştırma yapılarak saptanabilir. Ayrıca lezyon üzerinde hipootofloresans özellik gösteren retina pigment epitel hiperplazisi, atrofi ve fibröz metaplazi, hiperotofloresans özellik gösteren druzen izlenebilir, bu bulgular kronik, stabil nevus lehine yorumlanabilir.<sup>36</sup>

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) katarakt, vitreus hemorajisi veya retina dekolmanı gibi



**Resim 1.** Sağ göz arka kutupta koroidea melanomu olgusuna ait tedavi öncesi renkli fundus fotoğrafı ve alta aynı olguya ait spektral domain optik kohorens tomografinin görüntüsü

media opasitesi bulunan olgularda, klinik muayenede tümörü görmeyen zor olduğu durumlarda kullanılır. Özellikle kataraktın tek taraflı olduğu olgular uvea melanomu açısından dikkatle değerlendirilmeli ve siliyer cisim melanomunun lense bası yaparak tek taraflı, asimetrik katarakta neden olabileceği akıldta tutulmalıdır.<sup>30</sup> Tek taraflı hipermatür katarakt olgularında lensin oblik görüntülenmesinden dolayı siliyer cisim melanomu ile uyumlu görünüm alınabileceği unutulmamalıdır. Bu noktada, hipermatür kataraktın neden olduğu pseudomelanom ayırımı USG'de kitleyi önde ve arkada sınırlayan ekodens bir korteks varlığı, tümörün uvea dokusu ile devamlılığı olmaması ve ring melanom gibi 4 kadranda görüntülenmesi ile yapılabilir.<sup>37</sup> Media opasitesi nedeniyle görsel olarak kitlenin değerlendirilemediği olgularda ilk seçenek USG olmalı, hala ayırıcı tanı yapılamıyorsa BT ve MRG tercih edilmelidir. Bu görüntüleme teknikleri aynı zamanda göz dışı yayılımın değerlendirilmesinde de önemli rol oynamaktadır. BT'de hafif-orta düzeyde kontrast tutan, keskin sınırlı, hiperdens kitle şeklinde izlenir. Tümör, MRG'de tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens sinyal verir ancak aynı özelliğin göz içinde kitleyi taklit edebilecek sınırlı bir hemorajide, subakut dönemde görülebileceği unutulmamalıdır. Özellikle pigmentiz (amelanotik) melanomların ayırıcı tanısında yer alan sınırlı koroidea hemanjiomu, MRG'de T1 ağırlıklı görüntülerde koroidea melanomu gibi hiperintens sinyal verirken, T2 ağırlıklı görüntülerde vitreus ile aynı değerde izointens sinyal verir. Tanı aşamasında bu görüntüleme yöntemleri ile değerlendirme

şart olmamakla birlikte eğer tedavide proton ışın tedavisi veya stereotaktik radyoterapi (SRT) kullanılacaksa planlama açısından gereklidir.<sup>28</sup>

Göz içi tümörlerinden biyopsi birçok yolla yapılabilir. Ön segment tümörlerinde aköz hüme örneklemesi, İİAB, insizyonel biyopsi ve eksizyonel biyopsi yoluyla değerlendirme yapılabilir. Arka segment tümörlerinde İİAB (transskleral, transvitreal, transkamaral), vitrektomi yaklaşımıyla biyopsi, endorezeksiyon veya transskleral rezeksiyon aracılığıyla insizyonel ya da eksizyonel biyopsi uygulanabilir.<sup>38</sup>

Tümör çoğalma zamanını inceleyen çalışmalar koroidea melanomu tanısı konmadan bir kaç yıl önce mikrometastazların gerçekleştiğini ileri sürmektedir.<sup>39,40</sup> Uvea melanomları deri melanomlarının aksine, konjonktivayı invaze etmedikçe kan yoluyla yayılır ve göz dışı yayılım vorteks venleri veya emiser kanallar acılığıyla olmaktadır.<sup>41</sup> Küçük melanomlar genellikle öncesinde büyüme açısından takip edilen küçük nevüslerdir ve tanı konulmuş uvea melanomlarının %6-8'i daha önce tanı konmuş nevüslerden gelişen lezyonlardır.<sup>21,28</sup> Uvea melanomu tanısı alan hastaların bir çoğunun daha önce hiç göz muayenesi olmadığı kabul edilirse kuşkusuz bu oran daha çok olacaktır. Singh ve ark.<sup>42</sup> tarafından yapılan çalışmada koroidea nevüsünde malignite yönünden değişim ortalama 8845 olguda 1 olarak bulunmuştur. Bu noktada klinisyen mevcut bir koroidea nevüsünü bugüne kadar literatürde tanımlanmış büyüme lehine risk faktörlerini göz önünde alarak takip etmelidir. Şüpheli pigment koroidea lezyonlarında büyüme ve dolayısıyla melanoma dönüşüm lehine sayılabilecek yüksek risk faktörleri semptomların varlığı, tümör kalınlığının 2 mm'nin üzerinde olması, subretinal sıvı ve turuncu pigment varlığı, optik diske uzaklığının 3 mm'den az olması, B-mod USG'de akustik boşluk özelliği göstermesi, lezyon çevresinde depigmente halka olmaması olarak tanımlanmıştır.<sup>43,44,45</sup>

Arka uvea melanomu retinadan, retina pigment epitelinden ve koroideadan kaynaklanan pek çok lezyona karşılabilir. Yapılan çalışmalarda ve olgu bildirimlerinde en çok karşlan lezyonlar sıklık sırasına göre koroidea nevüsü, periferik eksudatif hemorajik korioretinopati, konjenital retina pigment epitel hipertrofisi, retina veya retina pigment epitelinin hemorajik dekolmanı, sınırlı tip koroidea hemanjiomu ve yaşa bağlı makula dejeneresansı olarak belirlenmiştir.<sup>46</sup> Yaşa bağlı makula dejeneresansı, makula dışında yer alan diskiform lezyonlar, spontan subretinal hemoraji, polipoidal koroidal vaskülopati ve arteriyel makroanevrizma gibi hemoraji ile seyrebilecek birçok lezyon koroidea melanomu taklit edebilir. Klinik muayenede yaşa bağlı makula dejeneresansı olgularında diğer gözde makulada değişiklikler görülebileceği, koroidea melanomuna ait iç dolaşımın gösterilmesi açısından FFA ve İSYA gibi testlerin ayırıcı tanıda yol gösterebileceği unutulmamalıdır.<sup>46</sup>

Uvea melanomunda prognoz açısından klinik risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, artmış tümör büyüklüğü, siliyer cisim ve koroideada tümör yerleşimi, yaygın büyüme paterni, göz dışı yayılımın bulunması ve AJCC sınıflamasına göre tümörün grubunu, histopatolojik risk faktörleri epitelioid hücre tipi, artmış mitotik aktivite, tümörde artmış makrofaj ve lenfosit

infiltrasyonu, insan lökosit antijeni ve insülin benzeri büyüme faktör reseptörü-1 ekspresyonu ve ekstra-vasküler matriks patern tiplerini içermektedir.<sup>3,23,47,48</sup> Callender<sup>49</sup> ilk defa 1931 yılında uvea melanomlarını iğsi hücreli alt grup A, iğsi hücreli alt grup B, fasiküler tip, epitelioid hücreli tip ve miks tip melanom olarak histolojik açıdan sınıflamış, bu sınıflama daha sonra McLean ve ark.<sup>50</sup> tarafından yeniden düzenlenmiştir.<sup>49,50,51</sup> Bu düzenlemeye göre günümüzde uvea melanomu histolojik açıdan iğsi hücreli tip, epitelioid tip ve karışık hücreli tip olmak üzere üçe ayrılır. Epitelioid hücreli melanomun kötü, iğsi hücreli melanomun ise iyi prognoz ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir.

Coupland ve ark.<sup>52</sup> 847 uvea melanomu olgusunu metastaza bağlı ölümler açısından değerlendirdikleri çalışmada tümör taban çapı, epitelioid hücrelerin varlığı, mitotik oran ve göz dışı yayılımı prognozün ön görülmesinde rol oynayan klinik ve histopatolojik faktörler olarak tanımlamışlardır. Eskelin ve ark.<sup>53</sup> tümör katlanma zamanını araştırmışlar ve klinik olarak belirgin metastazların en çok tedavi sonrası 5 yıllık dönemde meydana geldiğini ancak mikrometastazların tedavi öncesi dönemde başladığını, bununla birlikte tedaviden 25 yıl sonrasında bile metastaz görülebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Tümör ve mikroçevre özelliklerinin immünohistokimyasal teknikler ile daha iyi anlaşılması üzerine yapılan çalışmalarda uvea melanomu hücrelerinde kemokin reseptör-7 güçlü ekspresyonu saptanmış ve sistemik metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>54,55</sup>

#### Ayırıcı Tanı

İris, siliyer cisim ve koroidea melanomları olarak gruplandırılan uvea melanomlarında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken lezyonlar özetlenecek olursa; iriste şüpheli bir lezyonda iris melanomundan başka olabilecek tanılar arasında iris nevüsü, iris pigment epitel kisti, stromal iris kisti, iriste metastatik kitle, melanositom, iris atrofi ve Cogan-Reese sendromu başta gelir. Siliyer cisim tümörlerinde ise ayırıcı tanıda akla gelen lezyonlar arasında melanomla birlikte stafilom, medulloepiteliyoma ve leiomyoma bulunmaktadır. Uvea melanomlarının büyük çoğunluğunu oluşturan koroidea melanomları bir çok lezyon tarafından taklit edilebilir. Bu lezyonlar başta koroidea nevüsü, koroidea metastazı, koroidea hemanjiyomu, osteom olmak üzere koroidea tümörleri, hemoraji ile seyredebilecek yaşa bağlı makula dejeneresansı, hemorajik koroid dekolmanı gibi durumlar, konjenital retina pigment epitel hipertrofisi, retina pigment epitel adenokarsinomu gibi retina tümörleri, arka sklerit gibi inflamatuvar lezyonlardır.

#### Uvea Melanomu ve Sistemik Metastaz

Shields ve ark.<sup>24</sup> tarafından 8033 uvea melanomu olgusunun değerlendirildiği çalışmada, sistemik metastaz oranı 3, 5 ve 10 yıllık takiplerde sırasıyla %8, %15, ve %25 oranında bulunmuştur. Tümör boyutlarına göre incelendiğinde metastaz oranları 10 yılda küçük tümörlerde %12, orta tümörlerde %26, büyük tümörlerde %49 oranında görülmüştür. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) çalışması sonuçlarına göre, koroidea melanomlarında tümör boyutundan bağımsız olarak, 5 ve 10 yıllık metastaz oranı sırasıyla %25 ve %34'tür.<sup>56</sup> Yaş

faktörü göz önüne alınarak metastaz oranları incelendiğinde 10 yıllık takipte 11-20 yaş arası uvea melanomu olgularında %10, 41-50 yaş arası olgularda %21, 71-80 yaş arası hastalarda %30 oranında sistemik metastaz bildirilmiştir. Bu sonuçlar uvea melanomu olgularında yaşla birlikte sistemik metastaz oranının arttığı görüşünü desteklemektedir.<sup>3</sup> Sistemik metastaz en sık karaciğer (%93), akciğer (%24) ve kemikte (%16) görülür.<sup>56</sup> Metastaz gelişikten 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 gelişikten sonra ortalama sağkalım süresi 19-28 ay olarak bildirilmiştir.<sup>57,58</sup>

#### Uvea Melanomu, Prognoz

Günümüzde prognozu etkileyen faktörler arasında tümör boyutu en önemli faktör olarak kabul edilse de histopatolojik faktörlerin etkisi ve son yıllarda klinik kullanıma girmiş genetik faktörler büyük önem kazanmıştır.

#### Genetik Belirteçler

##### Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik

Tanı ve tedavide ulaşılan tüm gelişmelere rağmen uvea melanomu ölümcül bir tümördür ve uzun dönem takiplerde hastaların yaklaşık yarısında sistemik metastaz görülmektedir.<sup>23</sup> Son 20 yılda yürütülen çalışmalar, uvea melanomu ve buna bağlı sistemik metastaz gelişiminde rol alan mutasyonlar ve bu mutasyonların moleküler temeli üzerine yoğunlaşmıştır. Uvea melanomunda meydana gelmiş genetik değişiklikler, geleneksel karyotipleme, tek nükleotid polimorfizmi, floresan in situ hibridizasyon, mikrosatellit analizi ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon gibi yöntemlerle deoksiribonükleik asit (DNA) düzeyinde, gen ekspresyon profillemesi (GEP) ile ribonükleik asit (RNA) düzeyinde çalışılmıştır.<sup>59,60,61,62,63</sup>

DNA tabanlı çalışmalarda, uvea melanomu patogenezinde kötü prognoz ile ilişkilendirilen ilk kromozomal değişiklik kromozom 3 monozomidir.<sup>64,65,66</sup> Daha sonra yapılan çalışmalarda bu kromozomal değişiklik epitelioid hücre tipi, mikrovasküler loop mevcudiyeti, taban çapı, siliyer cisim tutulumu ve metastaza bağlı ölüm ile bağlantılı bulunmuştur.<sup>59,60</sup> Üçüncü kromozomda kayba genellikle sekizinci kromozomun uzun kolunda (8q) kazanım eşlik etmektedir.<sup>64,66,67</sup> Sekizinci kromozomun uzun kolunda kazanımın özellikle monozomi 3 ile birlikte olduğunda yüksek metastaz riskiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>68,69</sup> Damato ve ark.<sup>68</sup> "multiplex ligation dependent probe amplification" yöntemini kullanarak inceledikleri 452 koroidea melanomu olgusunda, dizomi 3 özelliği gösteren hastalar ile sadece monozomi 3 ve monozomi 3 ile 8q kazanımı birlikte olan hastaları karşılaştırmışlar, 10 yıllık melanoma ilişkili mortalite oranlarını sırasıyla %0, %55 ve %71 bulmuşlardır.

Tanımlanmış diğer değişiklikler arasında 1. kromozomun kısa kolunda (1p) kayıp, 6. kromozomun uzun kolunda (6q) ve 8. kromozomun kısa kolunda (8p) kazanım bulunmaktadır.<sup>70</sup> Üçüncü kromozomda herhangi bir değişiklik bulunmayan olgularda genellikle 6. kromozomun kısa kolunda kazanım (6p) bulunur ve iyi prognozla ilişkili olduğu kabul edilmektedir.<sup>71,72</sup>

Karyotip analizi ile histopatolojik özelliklerin bir arada değerlendirildiği bir çalışmada sklerayı aşan göz dışı yayılıma kromozom 3 kaybı ve 8q kazanımı eklendiğinde metastazsız sağkalımın önemli oranda azaldığı gösterilmiştir.<sup>73</sup>

#### Moleküler Genetik

GEP çalışmaları ile bir çok gende mesajcı RNA (mRNA) ekspresyonu değerlendirilmiştir ve RNA tabanlı bu çalışmalarda uvea melanomu iki gruba ayrılabilir; düşük metastaz riski bulunan hastalar (sınıf 1), yüksek metastaz riski bulunan hastalar (sınıf 2).<sup>62,63,74</sup> Bu sınıflamanın öncüsü olan Onken ve ark.<sup>63</sup> düşük metastaz potansiyeli sınıf 1'de 8 yıllık sağkalım oranını %95, yüksek metastaz potansiyelli sınıf 2'de %31 olarak bulmuşlardır. Daha sonra klinikte daha kolay uygulanabilecek standardize edilmiş bir test bulmak amacıyla tekniklerini polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tabanlı, 12 diskriminant gen ve 3 kontrol geninde mesajcı mRNA ekspresyonunun çalışıldığı tekniğe taşımışlardır.<sup>63,75</sup> Trolet ve ark.<sup>76</sup> 86 uvea melanomu ve 66 karaciğer metastazı bulunan olguyu değerlendirdikleri array tabanlı karşılaştırmalı genomik hibridizasyon çalışmasında bildirdikleri önemli sonuçlardan biri sınıf 1 olarak tanımlanan grupta %14 oranında karaciğer metastazı görülmüştür.

Uvea melanomunda moleküler yolları daha iyi anlamak üzere tümör süpresyonu, G protein aracılı sinyal iletimi, adezyon moleküllerinin ekspresyonu ve retinoik asit cevabı gibi bir çok basamak üzerinde çalışılmıştır. Ailesel olgular tüm uvea melanomu olgularının %1'inden azında görülmüş olmasına rağmen, bu olgularda yapılan çalışmalar başlıca *BAP1* germline mutasyonu olmak üzere bir çok mutasyon olduğunu ve bu mutasyonların ailesel geçişten sorumlu olabileceğini göstermiştir.<sup>14,15</sup>

Mitojen aktive protein kinaz (MAPK) yolağının aktivasyonu özellikle melanositik neoplaziler olmak üzere bir çok kanser türünün gelişiminde önemli role sahiptir.<sup>77</sup> Çeşitli mekanizmalar ile aktifleşebilen bu yolağın *RAS* ve *B-RAF* gen mutasyonları aracılığı ile aktivasyonu özellikle deri melanomlarında sık görülür ancak uvea melanomunda MAPK yolağı aktivasyonu bildirilmiş olmasına rağmen *B-RAF* veya *RAS* mutasyonu nadir görülmektedir. Bu durumu kullanılan tekniklerin başarısızlığına bağlayıp, *B-RAF* mutasyonlarının uvea melanomlarında tespit edilebildiğini ileri süren çalışmalar mevcuttur.<sup>77,78,79</sup>

G protein kenetli reseptörler ile çalışan G proteinlerinin çeşitli alfa ( $\alpha$ ) alt birimleri vardır ve bu alt birimlerden  $G_q$  ya da diğer adıyla  $G_{\alpha q/11}$ , *GNAQ* ve *GNA11* genleri tarafından kodlanır. Bu genlerde mutasyon protein kinaz C (PKC), MAPK yollarında aktivasyona neden olur. Daniels ve ark.<sup>80</sup> büyük melanom olgularının %91'inde *GNAQ* (%47) ve *GNA11* (%44) mutasyonları olduğunu, Van Raamsdonk ve ark.<sup>81</sup> ise Ota nevüsü ve uvea melanomu olgularında *GNAQ* mutasyonu varlığını göstermiştir. *GNAQ* ve *GNA11* alt birimlerinde görülen mutasyonlar mitojen ile etkinleştirilen kinaz (MEK), fosfoinozidit 3-kinaz/protein kinaz B, PKC ve evet ilişkili protein ilişkili yolların aktivasyonuna neden olmaktadır ve bu yolları hedef alan klinik çalışmalarda artışa mevcuttur. Bu onkojenik mutasyon, iyi huylu uvea nevüslerinde olduğu gibi tümörögenезin erken safhalarında görülmektedir

ve moleküler sınıflama (sınıf 1 veya 2) ya da metastaz ile ilişkisi yoktur.<sup>81,82,83,84,85</sup> Klinik çalışmalarda metastatik uvea melanomu olgularında MEK yolağını hedef alan inhibitör ajan selumetinib kullanımının temozolomid ile karşılaştırıldığında sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir.<sup>86</sup>

BRCA1 ilişkili protein 1 (*BAP1*) geni 3. kromozomda (3p21) bulunmaktadır ve kanser hücrelerinde tümör baskılayıcı aktivitenin sorumlularından olan ve bazı proteinlerin aktivitesini ubiquitini uzaklaştırarak kontrol eden, ubiquitin karboksil terminal hidrolaz enzimini, diğer adıyla BRCA1 ilişkili protein 1'i (*BAP1*) kodlar. Örnek olarak histon H2A bazı spesifik genlerin ekspresyonunu düzenler ve *BAP1* tarafından yapısından ubiquitinin uzaklaştırılması tümör baskılayıcı fonksiyonda kritik bir role sahiptir. Bu genin somatik mutasyonu meme, akciğer kanseri, mezotelyoma olmak üzere bir çok kanserde görülür ve germline mutasyonu ise ailesel melanom ve mezotelyoma olgularında gösterilmiştir.<sup>86,87</sup>

*BAP1* mutasyonunun tümörögenезin geç safhalarında görüldüğü, hücrenin fenotipinde değişikliğe yol açtığı ve olguların %84'ünde metastatik davranışla ve sınıf 2 genetik yapı ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>88,89</sup> Bu sonuçlar *BAP1* yolağının, sistemik metastazın önlenmesi ve tedavisi üzerine yapılan çalışmalarda hedef olabileceğini göstermektedir.

Yukarıda belirtilen mutasyonlardan farklı olarak, 'splicing factor 3b subunit 1' (SF3B1) mutasyonları uvea melanomlarında %19 oranında bulunmuş ve iyi prognozla ilişkilendirilmiştir.<sup>90</sup> Bu gende mutasyon tümörögenезin geç evrelerinde görülür ve sınıf 1 genetik yapı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu mutasyonun ve dizomi 3'ün birlikte görüldüğü melanomlarda, uzun dönem takiplerde geç metastazların olduğu belirlenmiştir. (Koopmans AE, Prognostic implications of acquired genetic changes in uveal melanoma. Yayınlanmamış veri, Erasmus Üniversitesi, Rotterdam, Hollanda.)

İyi prognozla ilişkilendirilen bir diğer mutasyon 'eukaryotic translation initiation factor 1A' (EIF1AX) mutasyonu olup uvea melanomlarında %24 oranında bildirilmiştir.<sup>91</sup>

#### Uvea Melanomunda Tedavide Yaklaşım

Uvea melanomunda tedavi, tanı konulduğu anda başlar ve sadece göz içindeki tümörün tedavisi ile sınırlı değildir. Günümüzde klinik kullanıma girmiş prognostik faktörlerin tayini ve gerekiyorsa sistemik hastalığa yönelik profilaktik tedavilerin planlanması, tedavi sonrası öncelikli olarak nüks daha sonra tedaviye bağlı oluşabilecek oküler yan etkiler açısından takip ve gerekirse tedavi, görme fonksiyonlarının değerlendirmesi ve uygun tedavi seçenekleri ile görme rehabilitasyonu, metastaz riski nedeniyle rutin sistemik değerlendirme ve psikiyatrik değerlendirme bu hastalığın yönetimi kapsamındadır. Bu basamaklardan birinin atlanması, tümörün tedavisi başarı ile sonuçlanmış olsa dahi hayati kayıplara neden olabilecek düzeyde başarısızlığa sebep olabilir.

Tedavi aşamasında günümüzde kabul gören ve klinik uygulamaya girmiş olan anlayış, öncelikle prognozu etkileyecek faktörleri doğru şekilde değerlendirmek, sonrasında bu faktörleri de göz önüne alarak, hem tümör kontrolünü sağlayacak hem de sağlıklı dokuların en az etkileneceği tedavi seçeneklerinden

birine veya bir kaçına karar vermektir. Tedavi seçeneklerinden hangisinin uygun olduğu ve kullanılacağı tümörün boyutu, lokalizasyonu ve yayılımına göre hastanın istekleri ve beklentisi, tedaviye uyum şartları göz önüne alınarak karar verilir.

Prognoz; hastaya ait genetik faktörlerin belirlediği prognoz ve uygulanacak tedavi seçeneğine bağlı oküler ve sistemik prognoz başlıkları altında incelenebilir.

Sistemik metastaz bulunmayan uvea melanomunda tedavi seçenekleri başlıca gözü koruyucu tedaviler ve enükleasyon olmak üzere iki başlık altında incelenmektedir. Yapılan çalışmalar son 30 yılda uygulanan tedavi yöntemlerinin gelişmesine, gözü koruyucu tedavilerin ağırlık kazanmasına rağmen sağkalım oranlarının değişmediğini göstermiştir ki bu durum gözde başarılı bir lokal tedavinin sağkalımı etkilemediğini şeklinde yorumlanabilir. Bu nedenle yüksek metastaz riski bulunan hastanın belirlenmesi ve lokal tedavilere ek olarak destekleyici tedavilere yönlendirilmeleri önemlidir.

#### Primer Tümörün Tedavisi

##### Her tümör tedavi edilmeli mi?

Küçük, pigmente bir koroidea tümörü ile karşı karşıya kalındığında günümüze dek geleneksel yaklaşım renkli fundus fotoğraflama ile büyüme lehine bulgu saptanana kadar gözlemdir ancak tedavi gerektirecek aşamaya gelmiş bir tümörde hangi aşamada metastatik yayılıma neden olacak dönüşüm gerçekleştiği bilinmemektedir. Geç başlanmış bir tedavi metastatik yayılımla sonuçlanabilir. Aynı zamanda koroideada görülen şüpheli tümörlerin hepsinin tedavisi, özellikle küçük melanomların %30-40 oranında optik disk ve makulaya yakın olduğu göz önüne alınırsa gereksiz oküler morbidite ve görme kaybı ile sonuçlanacaktır.<sup>92</sup>

Bu nedenle küçük tümörler araştırmalarla tanımlanmış kötü huylu tümöre dönüşüm lehine risk faktörleri göz önüne alınarak değerlendirilmeli ve hasta bilgilendirilerek karar verilmelidir.<sup>43,44,45,87</sup> Bu lezyonları gözlemek yerine günümüzde anlayış risk faktörleri mevcudiyetinde tedavi etmek yönüne kaymış, belirli aralıklarla gözlem ancak sınırlı sayıda olgu için geçerli kalmıştır.

COMS, kalınlığı 3 mm'den küçük, en geniş taban çapı 16 mm'ye kadar olan tümörleri küçük melanomlar olarak sınıflamış ve 204 koroidea melanomu olgusunu çalışmanın küçük melanom kolunda değerlendirmiştir. Takiplerde hastaların %21'inde 2. yılda, %33'ünde 5. yılda, %38'inde 7. yılda tedavi gereksinimi doğmuştur. Melanoma bağlı mortalite 5. yılda %1, 8. yılda %3,7 olarak saptanmıştır.<sup>93,94</sup> Enükleasyon veya brakiterapinin tümörü lokal olarak tedavi etmesinin yanı sıra görme keskinliğini etkileyen sonuçları da olduğu, ayrıca küçük melanomlarda uzun dönemde melanoma bağlı mortalitenin düşük oranda izlenmesi nedeniyle tedavi kararı tartışmalıdır.

#### Gözü Koruyucu Tedaviler

##### Fotokoagülasyon

Eski yıllarda küçük koroidea melanomlarının tedavisinde fotokoagülasyon sık kullanılmış, önceleri kullanılan xenon fotokoagülasyonun yerini daha sonra argon lazer fotokoagülasyon almıştır. Xenon fotokoagülasyon ile tümör kontrolünde daha iyi sonuçlar alınmasına rağmen, argon lazer ile komplikasyon

daha az görülmüştür.<sup>95</sup> Günümüzde kalınlığı 3 mm altında ve foveaya uzaklığı 3 mm'den fazla olan küçük tümörlerde transpupiller termoterapi kullanılmaktadır.<sup>96,97,98</sup>

#### Transpupiller Termoterapi

Transpupiller termoterapi (TTT) küçük ve orta melanomların tedavisinde (tümör kalınlığı 4 mm'den küçük), diod lazerin kullanıldığı bir yöntemdir.<sup>96,97,98,99</sup> Singh ve ark.<sup>100</sup> yaptıkları meta-analiz sonucunda, küçük melanom olgularında primer TTT sonrası rekürens oranlarının ortalama %17 (%8-56) arasında olduğunu gözlemlemişler ve bunların %7'sinin sklera dışı yayılım şeklinde olduğunu bildirmişlerdir. Sonuç olarak uvea melanomlarında TTT'nin tek başına kullanılacağı olgular dikkatle seçilmeli, iyi görme prognozu vaad etse de uzun dönemde yüksek metastaz riskinin eşlik ettiği rekürensler gelişebileceği unutulmamalıdır (Resim 2).

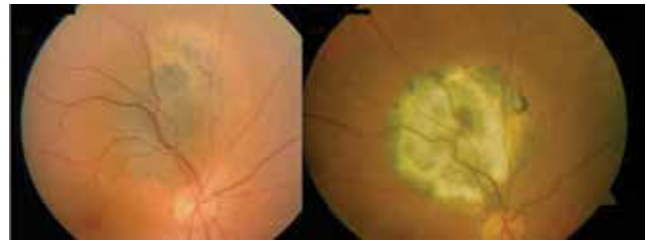
#### Radyoterapi

Radyoterapi özellikle posterior uvea melanomu tedavisinde olmak üzere tüm uvea melanomu olgularında günümüzde en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Klinik uygulamada radyoaktif plak, dışsal ışın tedavisi ve SRT şeklinde uygulanabilir.

Brakiterapi, radyasyon kaynağının (radyoizotop) tedavi edilecek alanın içine ya da yakınına yerleştirilerek, radyoaktivitenin direkt olarak uygulanmasıdır.<sup>101</sup> Brakiterapide kullanılan izotoplar gamma ( $\gamma$ ) ışını veya X ışını yayan izotoplar,  $\beta$  partikülleri (elektron) yayan izotoplar olmak üzere ikiye ayrılırlar. Oftalmik radyoaktif plak brakiterapide en sık kullanılan izotoplardan Kobalt-60, Palladium-103 ve İodine-125  $\gamma$  ışını yayarken, Rutenyum-106 (Ru-106)  $\beta$  partikül yaymaktadır. Ru-106 plakların yalnız başına ya da TTT tedavisi ile desteklenerek, küçük ve orta tümör grubunda başarılı olduğu (taban çapı 16 mm'ye ve kalınlık 8 mm'ye kadar) gösterilmiştir (Resim 3).<sup>102</sup>

COMS çalışma kollarından biri olan orta tümör grubuna, kalınlığı 2,5-10 mm arasında, taban çapı 16 mm'den küçük olan tümörler dahil edilmiş, İ-125 plak brakiterapi ve enükleasyon uygulanan hastaların sonuçları karşılaştırılmıştır.<sup>103</sup> 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.

Finger ve ark.<sup>104</sup> Palladium-103 plak kullanarak 400 uvea melanomu olgusunu tedavi ettikleri çalışmada, 51 aylık takip sonucunda metastaz oranını %6 olarak bulmuşlardır.



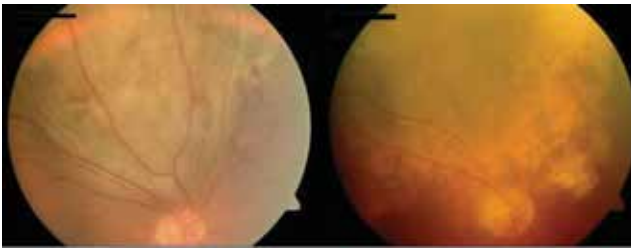
**Resim 2.** Transpupiller termoterapi ile tedavi edilmiş koroidea melanomu olgusuna ait tedavi öncesi ve tedavi sonrası renkli fundus fotoğrafı

Beş ve 10 yıllık tahmini sağkalım sırasıyla %7,3 ve %13,4 olarak hesaplanmıştır. 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.<sup>102</sup> Bu plak ile yapılan çalışmalar, bu izotopun kalınlığı 5 mm'den yüksek tümörlerde artmış lokal rekürens riski taşıdığını göstermiştir.<sup>106</sup> Bu noktada kalınlığı 5 mm'den yüksek olan ve 8 mm'yi geçmeyen tümörlerde (taban çapı 16 mm geçmemek kaydıyla) Ru-106 plak brakiterapi uygulanabilir ancak tedavi tümör apeksine yapılacak TTT ile desteklenmelidir (Resim 4).<sup>102,105,106</sup>

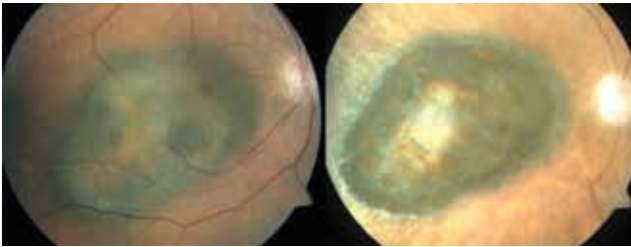
#### Dışsal Işın Tedavisi

Dışsal ışın tedavisi proton, helyum gibi yüklü parçacıklar aracılığıyla veya stereotaktik yöntemlerle tümörün ışınlanmasıdır.<sup>107</sup> Kalınlığı 14 mm'ye kadar, taban çapı 28 mm'ye kadar olan tümörler tedavi edilebilir.

**Proton ışın tedavisi:** Proton ışın tedavisinin brakiterapi ve fraksiyone SRT'den farkı tüm tümörün homojen dozda ışınlanması ve Bragg etkisiyle ışınların etkisinin ulaşması gereken son noktadan sonra hızla azalmasıdır.<sup>108,109</sup> 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 gözü korunma oranları düşük düzeyde kalmaktadır.<sup>110</sup> Üst temporal kadranda lokalize büyük tümörlerde lakrimal bezin korunması açısından ilk tercih radyoaktif plak radyoterapi yönünde olmalıdır.<sup>111</sup> Desjardins ve ark.<sup>111</sup> 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. Yaklaşık 8 yıllık takip sonucunda



**Resim 3.** Radyoaktif plak brakiterapi (İ-125) ile tedavi edilmiş koroidea melanomu olgusuna ait tedavi öncesi ve sonrası renkli fundus fotoğrafı



**Resim 4.** Radyoaktif plak brakiterapi (Ru-106) ile tedavi edilmiş koroidea melanomu olgusuna ait tedavi öncesi ve sonrası renkli fundus fotoğrafı

hastaların %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 görülmüştür. Ana tedaviye ek olarak tümör eğer makulaya yakın ise veya neovasküler glokom gelişme oranını düşürmek için TTT uygulanmıştır ve TTT uygulanan hastalarda rekürens görülmemiştir.

#### 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.<sup>112,113</sup> Proton ışın tedavisi (yükklü parçacık tedavisi) teorik açıdan sağlıklı dokuların radyasyon etkisinden korunması açısından daha üstün olmak ile birlikte, stereotaktik ışınlama teknikleri belirli olgularda işlem öncesi cerrahi bir işaretleme gerektirmemesi ve daha düşük maliyetli olması nedeniyle avantajlı olabilir.<sup>114,115</sup>

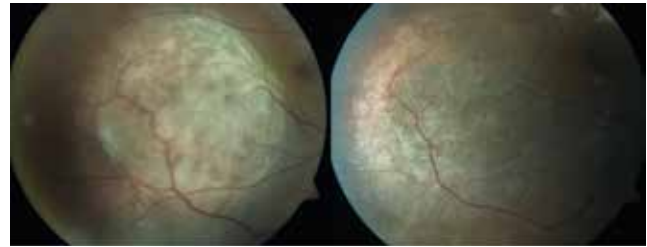
Stereotaktik foton ışınları ile ışınlamada teknik olarak Gamma Knife, lineer hızlandırıcı veya CyberKnife kullanılır. Bu amaçla retrobulber anestezi veya Gamma Knife için vakumlu kaplar, lineer hızlandırıcı için göz hareketini yakalayan kamera sistemleri kullanılabilir.<sup>113</sup>

#### Gamma Knife

İlk olarak beyin tümörlerinde kullanılan Gamma Knife, uvea melanomu tedavisinde de kullanılmış, başarılı sonuçlar bildirilmiştir.<sup>116,117</sup> Bununla birlikte yüksek oranlarda bildirilen (%8,6-84) radyasyon retinopatisi ve neovasküler glokom nedeniyle tercih edilmemektedir.<sup>118,119,120,121</sup> Bu teknikte ana problem gözün fiksasyonudur. Zehetmayer ve ark.<sup>122</sup> Ru-106 plak brakiterapisi için uygun olmayan 62 uvea melanomu olgusunu tedavi ettikleri çalışmada, morbiditenin 8 mm'den yüksek tümörlerde arttığını ve kullanılan 10 Gy/fraksiyon dozunu radyasyona bağlı inflamasyon için kuvvetli risk faktörü olarak belirlemişlerdir.

#### CyberKnife

CyberKnife radyocerrahisi ilk olarak beyin tümörlerinde kullanılan bir teknik olmakla birlikte, günümüzde uvea melanomu olgularında kullanılmaktadır. Zorlu ve ark.<sup>123</sup> plak radyoterapisi ve lokal rezeksiyona uygun olmayan 5 olguyu tedavi etmişler, 8 aylık takipte 3 hastada tümör boyutunda gerileme bildirmişlerdir. Aynı merkezde 163 uvea melanomu olgusu CyberKnife ile tedavi edilmiş (stereotaktik radyocerrahi/fraksiyone SRT), hastalarda ortalama 24,2 aylık takipte (2-79 ay) %74 oranında lokal kontrol, %17,2 oranında progresyon görülmüştür (Yazıcı G, ve ark. Yayına sunulmuş veri) (Resim 5).



**Resim 5.** CyberKnife (stereotaktik radyocerrahi) ile tedavi edilmiş koroidea melanomu olgusuna ait tedavi öncesi ve sonrası renkli fundus fotoğrafı



### Lineer Hızlandırıcı

Uvea melanomunun lineer hızlandırıcı kullanılarak stereotaktik ışınlanması hipofraksiyone radyoterapi şeklinde yapılır. Bunun avantajı tümör dışında sağlıklı dokuların radyasyona daha az maruz kalması ve uzun dönem etkilerden korunmasıdır. Günümüzde bu sistem için özel geliştirilen fiksasyon sistemleri ile tedavi boyunca uygun girişimsel bir işlem olmadan fiksasyon sağlanmış ve hastanın konforu ve böylece tedaviye uyumu arttırılmıştır.<sup>113</sup>

### Radyoterapiye Bağlı Komplikasyonlar

#### Radyasyon Retinopatisi

Radyasyon retinopatisi, radyoterapi nedeniyle damar duvarında meydana gelen endotel harabiyetine bağlı retinal kapillerlerin kronik, ilerleyici vaskülopatisidir.<sup>124</sup> Bu hasar kapiller dilatasyona, artmış vasküler geçirgenliğe, tomboza, retinal eksuda ve hemorajilere neden olur, son noktada tam kat retinal atrofi görülür (Resim 6). FFA kapiller düzeyinde perfüzyon bozukluğunu gösterir ve radyasyon retinopatisinin tanısının konmasında altın standarttır.<sup>125</sup> Brakiterapi sonrası 5 yılda %42 oranında görülen radyasyon retinopatisi, en sık tedavi sonrası 1-2. yılda görülmektedir.<sup>126</sup> İlk bulgu subklinik maküler ödeme bağlı görme keskinliğinde azalma olabilir, hatta OKT ile saptanmış makula ödemi ortalama 5 ay sonrasında gelişebilecek radyasyon makulopatisinin göstergesi olabilir.<sup>127,128</sup> Retinopati verilen total radyoterapi dozuna ve ışınlanan retina alanına bağlıdır. 35 Gy radyasyon dozu altında retinopatinin nadir gelişeceği, 65 Gy üzerinde hastaların yarısında radyasyon retinopatisi gelişeceği kabul edilmektedir.<sup>129</sup> Proliferatif retinopati iskemik retinopati devamında gelişebilir ve plak tedavisi sonrası ortalama 2.5 yılda görülebileceği gibi devamında vitreus hemorajisi tüm hastaların %15,1'inde tedavi sonrası 5 yıllık sürede görülebilir.<sup>130,131</sup> Guyer ve ark.<sup>132</sup> proton ışın tedavisi sonrası radyasyon makulopatisi oranını %90 olarak bildirmişlerdir.

Tedavide panretinal veya fokal lazer fotokoagülasyon, fotodinamik terapi, intravitreal veya perioküler triamsinolon



**Resim 6.** Radyasyon retinopatisi ve makulopatisi gelişmiş bir koroidea melanomu olgusuna ait renkli fundus fotoğrafı

enjeksiyonu, oral pentoksifilin, hiperbarik oksijen, intravitreal anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ve plak brakiterapi öncesi intravitreal silikon yerleştirilmesi gibi seçenekler mevcuttur.<sup>133,134,135</sup> Tedavi almış ve almamış uvea melanomu olgularında, Missotten ve ark.<sup>136</sup> aköz hümorede VEGF-A düzeylerinde artış olduğunu göstermiş, Shah ve ark.<sup>137</sup> uvea melanomunda vitreusta artmış VEGF düzeylerini ve bu düzeylerin radyasyon retinopatisi ile daha da yükseldiğini göz önüne alarak plak radyoterapi ile tedavi ettikleri 418 hastanın 292'sine 4 aylık intravitreal avastin enjeksiyonunu 2 yıl boyunca uygulamışlar, 126 hastayı ise sadece gözlemlenmişlerdir. Takipler sonunda OKT ile tespit edilen makula ödemi ve radyasyon retinopatisi daha düşük oranda görülmüştür.

#### Radyasyona Bağlı Optik Nöropati

Radyasyon ilişkili optik nöropati tipik olarak ani, ağrısız, tek taraflı görme kaybına sebep olur ve görme kaybı radyasyon maruziyetinden en erken 3 ay, en geç 8 yılda başlayabilir.<sup>138,139</sup> Patogenezi tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, radyasyon aracılı optik nöropati optik sinir ve kiazmanın radyasyona bağlı nekrozu olarak kabul edilir. Klinik olarak lipid birikimi ve hemorajilerin eşlik ettiği optik disk ödemi şeklinde görülür, zamanla hayalet damarlarla birlikte optik atrofi izlenir. Tedavide sistemik ve intravitreal kortikosteroidler, hiperbarik oksijen tedavisi, antikoagülan tedavi, intravitreal anti-VEGF tedavisi denemiştir.<sup>139,140,141,142</sup> Finger ve Chin<sup>139</sup> radyoaktif plak tedavisi sonrası radyasyon ilişkili optik nöropati gelişen 14 koroidea 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.

#### Cerrahi

#### Enükleasyon, Ekzenterasyon, Lokal Rezeksiyon

Geçmişte enükleasyon en çok tercih edilen tedavi seçeneği olmakla birlikte günümüzde görme beklentisinin olmadığı büyük uvea melanomu olgularında (tümör kalınlığı 8 mm'den büyük), optik sinir çevresi yerleşimli koroidea melanomu olgularında, ileri seviyede hemoraji ve retina dekolmanı, vitreus hemorajisi ile başvuran olgularda uygulanmaktadır. Radyoterapi ile tedavi edilebilecek maksimum tümör kalınlığı hakkında halen görüş birliği yoktur. Eğer COMS rehber olarak alınacaksa, yerleştirilecek plak tümör sınırlarını 2 mm geçmelidir. Pratik uygulamada 25 mm'den büyük bir plağı episkleral olarak yerleştirmek mümkün olmayacağı için taban çapı en fazla 21 mm'ye kadar olan tümörler plak radyoterapi ile tedavi edilebilir. COMS sadece orta büyüklükteki melanomları plak radyoterapi ile tedavi etmiş, büyük melanomlarda yalnız enükleasyon ya da enükleasyon ile cerrahi öncesi dışsal ışın tedavisi seçeneklerini uygulamıştır. Cerrahi öncesi radyoterapi alan grup ile almayan grup arasında 10 yıllık sağkalım sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.<sup>143</sup> Taban çapı 16 mm'den ve kalınlığı 8 mm'den büyük geniş tümörlerin plak radyoterapi ile tedavi edildiği çalışmalarda, göz korunsa dahi görme prognozunun kötü olduğu bildirilmiştir.<sup>144,145</sup>

Sağkalım söz konusu olduğunda birçok çalışma göz koruyucu tedaviler ile cerrahi tedaviler arasında mortalite açısından

anlamli bir fark gostermemistir. COMS orta tumör grubunda plak brakiterapisi ve enükleasyon uygulanan uvea melanomu olgularını karşılastırdığında uzun dönem sağkalımları arasında anlamlı fark saptamamıştır.<sup>145,146</sup> Bu nedenle son yıllarda enükleasyon tercihinden uzaklaşmış, gözü koruyucu tedavilere yönelim artmıştır.

Bir koroidea melanomu olgusunda lokal rezeksiyon, glob koruyucu tedavilere alternatif olabilir, daha da önemlisi detaylı histopatolojik ve sitogenetik incelemeye olanak sağlar. İris ve siliyer cisim melanomlarında daha çok tercih edilmektedir. İris tümörlerinde iridektomi günümüzde ilk seçenektir ve irisin en fazla üçte birini kapsayan, açu uzanımı olmayan tümörlerde tercih edilir.<sup>147</sup> Başka bir tercih olarak iridektomi ile oluşturulan cerrahi kolobomdan kaçınmak amacıyla proton ışın tedavisi öne çıkarılabilir.<sup>148</sup> İridosiklektomi açu ve siliyer cisim tutulumu varsa tercih edilecek yöntemdir.<sup>147</sup> Koroidektomi, teknik zorluklar nedeniyle günümüzde sınırlı sayıda cerrah tarafından uygulanmaktadır. Tümör transretinal (endorezeksiyon) veya transskleral (ekzorezeksiyon) yolla cerrahi olarak alınabilir. Tümör rekürsini önlemek amacıyla ekzorezeksiyona ek olarak plak radyoterapi önerilirken, endorezeksiyon öncesinde önlem olarak plak radyoterapi uygulanması konusu hala tartışmalıdır.<sup>149,150</sup> Her iki cerrahi teknikte de retina dekolmanı, vitreus hemorajisi gibi majör komplikasyonlar bildirilmiştir. Lokal rezeksiyon sonrası ağır görme kaybı için en önemli risk faktörü optik diske bir disk çapından daha yakın yerleşim olarak bildirilmiştir.<sup>151</sup>

Toksik tümör sendromu ışınlanmış tümör iskemik ve eksudatif hale geldiğinde makula ödemi, eksuda, seröz retina dekolmanı, üveit, iriste rubeozis ve neovasküler glomom ile seyreden bir durumdur, geliştiğinde ekzorezeksiyon önerilmektedir.<sup>151</sup>

### Sistemik Değerlendirme

Uvea melanomunda sistemik metastaza yönelik tarama tetkikleri hakkında oluşturulmuş bir rehber hatta görüş birliği yoktur. Özellikle deri altı nodüller şişlik, organomegali açısından klinik muayene mutlaka yapılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri gamma-glutamil-transpeptidaz, laktat dehidrogenaz, alkalın fosfataz, aminotransferazlar ve bilirubin düzeylerini içerir. Anormal karaciğer fonksiyon testi sonuçları radyografik incelemeden daha düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir, bu nedenle bu testler ancak radyografiyi tamamlayıcı testler olarak kullanılmalıdır.<sup>152</sup> Karaciğer fonksiyon testleri tarafından tespit edilemeyen metastazlar USG ile saptanabilir.<sup>153,154</sup> Karaciğer görüntülemesinde en duyarlı tetkik kontrastlı MRG olup, BT yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen iyi huylu lezyonların ayırımında düşük güce sahiptir.<sup>155,156</sup>

Uvea melanomu tanısı almış bir hastada doğru tedavi seçiminde olduğu kadar, kişiye özel hastalık yönetimini ve risk değerlendirmesini sağlayabilmek amacıyla en iyi klinik yaklaşımı belirlemek önemlidir. Klinik ve histopatolojik risk faktörleri hastaları genel risk gruplarına ayırmak için kullanılabilir ancak hastalarda kişiye özel değerlendirme için yeterli değildir. Kromozom 1 kısa kolunda kayıp (1p), kromozom 3 kayıp, kromozom 8 uzun kolunda kazanım (8q), ve kromozom 6 kısa kolunda kazanım (6p) gibi kromozomal değişiklikler klinik

açından prognoz değerlendirmesinde kullanılabilirler ancak klinik ve histolojik faktörlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği gösterilmiştir.<sup>68</sup>

Yukarıda bahsedildiği gibi, GEP, uvea melanomunda primer tümörü düşük metastatik risk (sınıf 1), yüksek metastatik risk (sınıf 2) olacak şekilde ayırır. Klinikte rutin olarak kullanılacak GEP testi, prospektif, çok merkezli bir çalışma ile onaylanmış olup, bu çalışma ile, prognostik açıdan, klinikopatolojik evreleme ve monozomi üç yüksek metastaz riski ile ilişkilendirilen sitogenetik değişikliklere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>157,158,159</sup> Field ve Harbour<sup>158</sup> GEP analizi ile değerlendirdikleri hastalardan sınıf 1A da olanlara (düşük risk grubu) yıllık karaciğer görüntülemesi, sınıf 1B de olanlara (orta risk) dönüşümlü olarak karaciğer görüntülemesi ve karaciğer fonksiyon testleri ile altı ayda bir değerlendirme, sınıf 2 de olanlara (yüksek risk) dönüşümlü olarak karaciğer görüntülemesi ve karaciğer fonksiyon testleri ile üç ayda bir değerlendirme önermektedirler.

### Destekleyici Tedaviler

Uvea melanomunda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen genel mortalite metastatik hastalık nedeniyle yüksektir. Bu nedenle metastaz riski yüksek olan hastanın belirlenmesi önem taşır ve son yıllarda bu konu üzerine bir çok çalışma mevcuttur. Bir başka açıdan bakıldığında ise; tümör katlanma zamanı üzerine yapılan çalışmalar tanı anından önce tümör metastaz yaptığını ileri sürmektedir. Tanı sırasında kanda serbest dolaşan tümör hücrelerinin gösterilmesi ile bu görüş desteklenmektedir.<sup>39,160,161,162</sup> Metastatik uveal melanoma tedaviye dirençlidir ve güncel tedavilerin sağkalımı uzattığına dair bir veri yoktur. Sistemik tedavi, makrometastazlardan daha çok mikrometastazları hedef alan destekleyici tedaviler ile daha etkin hale getirilebilir.

Destekleyici tedaviler radyoterapi ve sistemik tedaviyi içermektedir ve halen klinik olarak tanımlanmış makrometastazları hedef alır. Sistemik tedavi seçenekleri arasında kemoterapi, immünoterapi, hormon tedavisi, biyolojik tedavi ve hedef tedaviler bulunmaktadır. Günümüzde, bir çok tümör için yerleşmiş olsa da uvea melanomu için hala az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bugüne dek yayınlanmış randomize olmayan çalışmalarda dakarbazin, bacille calmette-guerin, sistemik interferon kullanılmış ancak ümit veren sonuçlar bildirilmemiştir.<sup>163,164,165</sup> Sistemik interferon alfa-2a uvea melanomu olgularında deri altı yoluyla haftada 3 uygulama şeklinde iki yılı aşkın bir süre denenmiş ancak mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.<sup>163</sup> Sunitinib, valproik asit, dakarbazin ve sistemik interferon alfa-2b, dendritik hücre aşuları ve ipilimumabın adjuvant terapidaki yeri üzerine çalışmalar devam etmekte olup sonuçlar bildirilmemiştir.<sup>166</sup> Sitotoksik kemoterapötiklerden bir alkali ajan olan fotemustin karaciğer metastazı olan olgularda hem intravenöz kemoterapi hem de intra-arteryel hepatik kemoterapide denenmiş, intra-arteryel hepatik uygulamada intravenöz sistemik uygulamaya göre daha iyi tümör cevabı alınsa da, uzun dönemde sağkalımı arttırmadığı gösterilmiştir.<sup>167</sup> Mutasyona uğramış GNAQ tarafından aktive edilen MAPK yoluğu uvea melanomu patogeneğinde önemli rol

oynamaktadır. MEK inhibitörü selumetinib deri melanomlarında sağkalımı arttırmamış olsa da *GNAQ* mutasyonu bulunan uvea melanomu olgularında kullanılmış, progresyonsuz sağkalımı uzattığı görülmüştür.<sup>168,169</sup> MAPK inhibitörlerinde en önemli kısıtlama ilacın ortalama 6-10 ay arası çalışması ve bunun daha agresif bir rekürrenseden olacağı düşünülmektedir.

Yüksek metastaz riski olan uvea melanomu olgularında metastazı önlemek ve sağkalımı arttırmak amacıyla halen devam eden çalışmalar mevcuttur. Genetik olarak RNA analizinde sınıf 2 grupta olan veya DNA analizinde monozomi 3 mutasyonu saptanmış hastalar veya tümör kalınlığı 8 mm üstünde olan hastalar primer tümörün tedavisi sonrası sistemik ipilimumab tedavisi ile çalışmanın adjuvan tedavi kolunda değerlendirilmektedirler.<sup>170</sup> Monozomi 3 veya 8q kazanımı olan ve halen metastaz gerçekleşmemiş uvea melanomu olgularında dakarbazin ve rekombinan interferon alfa-2b verilerek sonuçların değerlendirileceği çalışma hasta alımını sonlandırmış ancak daha sonuçları yayınlanmamıştır.<sup>171</sup> Aynı şekilde c-Ros onkogen inhibitörü crizotinib genetik açıdan sınıf 2'de olduğu kanıtlanan uvea melanomu olgularında faz 2 çalışma kapsamında uygulanmaktadır ve çalışma halen hasta alımına açık olup herhangi bir sonuç yayınlanmamıştır.<sup>172</sup> Genetik açıdan yüksek metastaz riski saptanan uvea melanomu olgularında devam eden bir diğer klinik çalışmada sunitinib ve valproik asit kullanılmaktadır ve çalışma halen hasta alımına açıktır.<sup>173</sup> Arilsulfonamidler ile hipoksi indüklenebilir faktör yollarının inhibisyonu devam eden başka bir araştırma alanıdır.<sup>174</sup>

Son yıllarda metastazı erken belirleyebilmek amacı ile proteomik ve sekretomik çalışmaları önem kazanmıştır. Serumda bakılabilen ve metastatik uvea melanomunda yükseldiği gösterilmiş proteomik belirteçler arasında osteopontin, S100, MIA (melanoma inhibitory activity), VEGF ve TPS (tissue polypeptide specific antigen) sayılabilir. Dokuda ise S100, MCAM, NKI-C3, E-cadherin, c-Met ve MIA metastatik melanomlarda artmış ekspresyon göstermektedir.<sup>175</sup>

Sonuç olarak, uvea melanomunda tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen, hastaların yaklaşık yarısında sistemik metastaz görülecektir. Tümörün moleküler yapısının daha iyi anlaşılması ve *GNAQ/GNA11*, *BAP1*, *EIF1AX*, *SF3B1* mutasyonlarını içeren yolları, epigenetik mekanizmaları hedefleyen tedaviler aracılığıyla belki de yakın gelecekte mikrometastazların ilerlemesi önenecektir.

#### Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Berçin Tarlan, Hayyam Kıratlı, Konsept: Berçin Tarlan, Hayyam Kıratlı, Dizayn: Berçin Tarlan, Hayyam Kıratlı, Veri Toplama veya İşleme: Berçin Tarlan, Hayyam Kıratlı, Analiz veya Yorumlama: Berçin Tarlan, Hayyam Kıratlı, Literatür Arama: Berçin Tarlan, Hayyam Kıratlı, Yazan: Berçin Tarlan, Hayyam Kıratlı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83:1664-1678.
2. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33:183-196.
3. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina*. 2012;32:1363-1372.
4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114:2309-2315.
5. 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;12:223-232.
6. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology*. 2003;110:956-961.
7. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118:1881-1885.
8. 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;124:54-60.
9. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112:1784-1789.
10. Sumich P, Mitchell P, Wang JJ. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:645-650.
11. 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;131:993-1003.
12. Grin JM, Grant-Kels JM, Grin CM, Berke A, Kels BD. Ocular melanomas and melanocytic lesions of the eye. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:716-730.
13. 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;108:1274-1280.
14. 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;53:657-663.
15. Wiesner T, Obenaus AC, Murali R, Fried I, Griewank KG, Ulz P, Windpassinger C, Wackernagel W, Loy S, Wolf I, Viale A, Lash AE, Pirun M, Succi 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;43:1018-1021.
16. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005;112:1599-1607.
17. Pereira PR, Odashiro AN, Lim LA, Miyamoto C, Blanco PL, Odashiro M, Maloney S, De Souza DF, Burnier MN Jr. Current and emerging treatment options for uveal melanoma. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1669-1682.
18. Coupland SE. Analysis of intraocular biopsies. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:96-116.
19. Ah-Fat FG, Damato BE. Delays in the diagnosis of uveal melanoma and effect on treatment. *Eye (Lond)*. 1998;12:781-782.
20. Bove R, Char DH. Nondiagnosed uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2004;111:554-557.
21. Eskelin S, Kivelä T. Mode of presentation and time to treatment of uveal melanoma in Finland. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:333-338.
22. Damato BE. Time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom. *Eye (Lond)*. 2001;15:155-158.
23. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachar AP, Straatsma BR; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, II: characteristics of patients enrolled and not enrolled. COMS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 2001;119: 951-965.

24. 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;127:989-998.
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;16:10-16.
26. Khan S, Finger PT, Yu GP, Razzaq L, Jager MJ, de Keizer RJ, Sandkull P, Seregard S, Gologorsky D, Scheffler AC, Murray TG, Kivelä T, Giuliani GP, McGowan H, Simpson ER, Corriveau C, Coupland SE, Damato BE. Clinical and pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma: a multicenter international study. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:57-64.
27. 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;120:2066-2071.
28. Kivelä T. Diagnosis of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:1-15.
29. Shields JA, Shields CL. Posterior Uveal Melanoma: Diagnostic Approaches. In: *Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook* (2nd ed). Philadelphia PA; Lippincott Williams & Wilkins; 2008:128-138.
30. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, Boldt HC, Byrne SE, Gilson MM, Finger PT, Green RL, Straatsma BR, Simpson ER, Hawkins BS. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology*. 2008;115:1390-1397.
31. Giuliani GP, McGowan HD, Pavlin CJ, Heathcote JG, Simpson ER. Ultrasound biomicroscopic imaging of iris melanoma: a clinicopathologic study. *Am J Ophthalmol*. 2011;151:579-585.
32. Bianciotto C, Shields CL, Guzman JM, Romanelli-Gobbi M, Mazzuca D Jr, Green WR, Shields JA. Assessment of anterior segment tumors with ultrasound biomicroscopy versus anterior segment optical coherence tomography in 200 cases. *Ophthalmology*. 2011;118:1297-1302.
33. 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;137:90-95.
34. Sayanagi K, Pelayes DE, Kaiser PK, Singh AD. 3D Spectral domain optical coherence tomography findings in choroidal tumors. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:271-275.
35. Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Ferenczy SR, Shields JA. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of small choroidal melanoma: comparison with choroidal nevus. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:850-856.
36. Almeida A, Kaliki S, Shields CL. Autofluorescence of intraocular tumours. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:222-232.
37. Shields CL, Pellegrini M, Kligman BE, Bianciotto C, Shields JA. Ciliary body and choroidal pseudomelanoma from ultrasonographic imaging of hypermature cataract in 20 cases. *Ophthalmology*. 2013;120:2546-2451.
38. Midena E, Parrozzani R. Biopsies in uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:81-95.
39. 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;107:1443-1449.
40. Singh AD. Uveal melanoma: implications of tumor doubling time. *Ophthalmology*. 2001;108:829-831.
41. Kivelä T, Kujala E. Prognostication in eye cancer: the latest tumor, node, metastasis classification and beyond. *Eye (Lond)*. 2013;27:243-252.
42. Singh AD, Kalyani P, Topham A. Estimating the risk of malignant transformation of a choroidal nevus. *Ophthalmology*. 2005;112:1784-1789.
43. Shields CL, Shields JA, Kiratli H, De Potter P, Cater JR. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesions. *Ophthalmology*. 1995;102:1351-1361.
44. Shields CL, Furuta M, Berman EL, Zahler JD, Hoberman DM, Dinh DH, Mashayekhi A, Shields JA. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:981-987.
45. Gass JD. Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanoma. XXXIII Edward Jackson Memorial lecture. *Trans Sect Ophthalmol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1977;83:19-48.
46. Shields JA, Mashayekhi A, Ra S, Shields CL. Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: the 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retina*. 2005;25:767-771.
47. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Prognostic factors in uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2001;11:255-263.
48. Augsburger JJ, Gamel JW. Clinical prognostic factors in patients with posterior uveal malignant melanoma. *Cancer*. 1990;66:1596-1600.
49. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1931;36:131-142.
50. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol*. 1983;96:502-509.
51. Herwig MC, Grossniklaus HE. Pathology of Choroidal melanoma. In: Ryan SJ, Schachar AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P, eds. *Retina* (5th ed). China; Elsevier; 2013:2254-2266.
52. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008;115:1778-1785.
53. 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;107:1443-1449.
54. Dobner BC, Riechardt AI, Jousen AM, Englert S, Bechrakis NE. Expression of haematogenous and lymphogenous chemokine receptors and their ligands on uveal melanoma in association with liver metastasis. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:638-644.
55. van den Bosch T, Koopmans AE, Vaarwater J, van den Berg M, de Klein A, Verdijk RM. Chemokine receptor CCR7 expression predicts poor outcome in uveal melanoma and relates to liver metastasis whereas expression of CXCR4 is not of clinical relevance. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:7354-7361.
56. 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;123:1639-1643.
57. 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;98:383-389.
58. Singh AD, Borden EC. Metastatic uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18:143-150.
59. Scholes AG, Damato BE, Nunn J, Hiscott P, Grierson I, Field JK. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:1008-1011.
60. Damato BE, Duke C, Coupland SE, Hiscott P, Smith PA, Campbell I, Douglas A, Howard P. Cytogenetics of uveal melanoma: a 7-year clinical experience. *Ophthalmology*. 2007;114:1925-1931.
61. Tschentscher F, Prescher G, Zeschnigk M, Horsthemke B, Lohmann DR. Identification of chromosomes 3, 6, and 8 aberrations in uveal melanoma by microsatellite analysis in comparison to comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2000;122:13-17.
62. Tschentscher F, Hüsing J, Hölter T, Kruse E, Dresen IG, Jöckel KH, Anastassiou G, Schilling H, Bornfeld N, Horsthemke B, Lohmann DR, Zeschnigk M. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. *Cancer Res*. 2003;63:2578-2784.
63. 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;64:7205-7209.
64. Prescher G, Bornfeld N, Becher R. Nonrandom chromosomal abnormalities in primary uveal melanoma. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82:1765-1769.

65. Prescher G, Bornfeld N, Hirche H, Horsthemke B, Jöckel KH, Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet*. 1996;347:1222-1225.
66. Horsman DE, Sroka H, Rootman J, White VA. Monosomy 3 and isochromosome 8q in a uveal melanoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1990;45:249-253.
67. Sisley K, Rennie IG, Cottam DW, Potter AM, Potter CW, Rees RC. Cytogenetic findings in six posterior uveal melanomas: involvement of chromosomes 3, 6, and 8. *Genes Chromosomes Cancer*. 1990;2:205-209.
68. Damato BE, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res*. 2010;16:6083-6092.
69. 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;19:22-28.
70. Kilic E, Naus NC, van Gils W, Klaver CC, van Til ME, Verbiest MM, Stijnen T, Mooy CM, Paridaens D, Beverloo HB, Luyten GP, de Klein A. Concurrent loss of chromosome arm 1p and chromosome 3 predicts a decreased disease-free survival in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:2253-2257.
71. Damato BE, Dopierala J, Klaasen A, van Dijk M, Sibbring J, Coupland SE. Multiplex ligation-dependent probe amplification of uveal melanoma: correlation with metastatic death. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3048-3055.
72. White VA, Chambers JD, Courtright PD, Chang WY, Horsman DE. Correlation of cytogenetic abnormalities with the outcome of patients with uveal melanoma. *Cancer*. 1998;83:354-359.
73. van Beek JG, Koopmans AE, Vaarwater J, de Rooi JJ, Paridaens D, Naus NC, de Klein A, Verdijk RM, Kilic E. The prognostic value of extraocular extension in relation to monosomy 3 and gain of chromosome 8q in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:1284-1291.
74. Harbour JW. The genetics of uveal melanoma: an emerging framework for targeted therapy. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:171-181.
75. Onken MD, Worley LA, Tuscan MD, Harbour JW. An accurate, clinically feasible multi-gene expression assay for predicting metastasis in uveal melanoma. *J Mol Diagn*. 2010;12:461-468.
76. Trolet J, Hupé P, Huon I, Lebigot I, Decraene C, Delattre O, Sastre-Garau X, Saule S, Thiéry JP, Plancher C, Asselain B, Desjardins L, Mariani P, Piperno-Neumann S, Barillot E, Couturier J. Genomic profiling and identification of high-risk uveal melanoma by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:2572-2580.
77. Maat W, Kilic E, Luyten GP, de Klein A, Jager MJ, Gruijs NA, Van der Velden PA. Pyrophosphorylation detects B-RAF mutations in primary uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:23-27.
78. Zuidervaart W, van Nieuwpoort F, Stark M, Dijkman R, Packer L, Borgstein AM, Pavey S, van der Velden P, Out C, Jager MJ, Hayward NK, Gruijs NA. Activation of the MAPK pathway is a common event in uveal melanomas although it rarely occurs through mutation of BRAF or RAS. *Br J Cancer*. 2005;92:2032-2038.
79. Weber A, Hengge UR, Urbanik D, Markwart A, Mirmohammadsaegh A, Reichel MB, Wittekind C, Wiedemann P, Tannapfel A. Absence of mutations of the BRAF gene and constitutive activation of extracellular-regulated kinase in malignant melanomas of the uvea. *Lab Invest*. 2003;83:1771-1776.
80. 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;53:6991-6996.
81. 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;457:599-602.
82. Shoushtari AN, Carvajal RD. GNAQ and GNA11 mutations in uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2014;24:525-534.
83. Onken MD, Worley LA, Long MD, Duan S, Council ML, Bowcock AM, Harbour JW. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5230-5234.
84. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, Naus NC, Kilic E, de Klein A; Rotterdam Ocular Melanoma Study group. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. *Br J Cancer*. 2013;109:493-496.
85. Ambrosini G, Musi E, Ho AL, de Stanchina E, Schwartz GK. Inhibition of mutant GNAQ signaling in uveal melanoma induces AMPK-dependent autophagic cell death. *Mol Cancer Ther*. 2013;12:768-776.
86. Murali R, Wiesner T, Scolyer RA. Tumours associated with BAP1 mutations. *Pathology*. 2013;45:116-126.
87. Jensen DE, Proctor M, Marquis ST, Gardner HP, Ha SI, Chodosh LA, Ishov AM, Tommerup N, Vissing H, Sekido Y, Minna J, Borodovsky A, Schultz DC, Wilkinson KD, Maul GG, Barlev N, Berger SL, Prendergast GC, Rauscher FJ 3rd. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. *Oncogene*. 1998;16:1097-1112.
88. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matattal KA, Helms C, Bowcock AM. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330:1410-1413.
89. Matattal 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.
90. 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;45:133-135.
91. 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, Zeschnick M. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Genet*. 2013;45:933-936.
92. Damato BE. Treatment selection for uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:16-26.
93. No authors listed. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *ARC Ophthalmol*. 1997;115:886-893.
94. No authors listed. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1537-1544.
95. Shields JA, Glazer LC, Mieler WF, Shields CL, Gottlieb MS. Comparison of xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of choroidal melanomas. *Am J Ophthalmol*. 1990;109:647-655.
96. 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;122:600-609.
97. Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002;109:225-234.
98. Shields CL, Shields JA, Cater J, Lois N, Edelstein C, Gündüz K, Mercado G. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. *Ophthalmology*. 1998;105:581-590.
99. Turcotte S, Bergeron D, Rousseau AP, Mouriaux F. Primary transpupillary thermotherapy for choroidal indeterminate melanocytic lesions. *Can J Ophthalmol*. 2014;49:464-467.
100. Singh AD, Kiveli T, Seregard S, Robertson D, Bena JF. Primary transpupillary thermotherapy of "small" choroidal melanoma: is it safe? *Br J Ophthalmol*. 2008;92:727-728.
101. Houston SK, Boldt CH, Markoe AM, Murray TG. Brachytherapy for Choroidal Melanoma. In: Ryan SJ, Schachar AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sadda SR, Wiedemann P, eds. *Retina* (5th ed). China; Elsevier; 2013:2275-2289.
102. Verschueren KM, Creutzberg CL, Schalijs-Delfos NE, Ketelaars M, Klijnsen 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;95:332-338.

103. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachat AP, Straatsma BR; 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;119:969-982.
104. Finger PT, Chin KJ, Duvall G; Palladium-103 for Choroidal Melanoma Study Group. Palladium-103 ophthalmic plaque radiation therapy for choroidal melanoma: 400 treated patients. *Ophthalmology*. 2009;116:790-796.
105. Papageorgiou KI, Cohen VM, Bunce C, Kinsella M, Hungerford JL. Predicting local control of choroidal melanomas following <sup>106</sup>Ru plaque brachytherapy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:166-170.
106. 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;87:1370-1373.
107. Gragoudas SE, Lane AM, Kim IK. Charged-particle Irradiation of Uveal Melanoma. In: Ryan SJ, Schachat AP, Wilkinson CP, Hinton DR, Sada SR, Wiedemann P, eds. *Retina* (5th ed). China; Elsevier; 2013:2290-2295.
108. Gragoudas ES. The Bragg peak of proton beams for treatment of uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin*. 1980;20:123-133.
109. Nauraye C, Mazal A, Delacroix S, Bridier A, Chavaudra J, Rosenwald JC. An experimental approach to the design of a scattering system for a proton therapy beam line dedicated to ophthalmological applications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:1177-1183.
110. 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;124:838-843.
111. 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.
112. 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 proton radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:199-205.
113. Zehetmayer M. Stereotactic photon irradiation of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:58-65.
114. Höcht S, Stark R, Seiler F, Heufelder J, Bechrakis NE, Cordini D, Marnitz S, Kluge H, Foerster MH, Hinkelbein W. Proton or stereotactic photon irradiation for posterior uveal melanoma? A planning intercomparison. *Strahlenther Onkol*. 2005;181:783-788.
115. Zytkovicz A, Daftari I, Phillips TL, Chuang CF, Verhey L, Petti PL. Peripheral dose in ocular treatments with CyberKnife and Gamma Knife radiosurgery compared to proton radiotherapy. *Phys Med Biol*. 2007;52:5957-5971.
116. Langmann G, Pendl G, Müllner K, Feichtinger KH, Papaefthymiou G. High-compared with low-dose radiosurgery for uveal melanomas. *J Neurosurg*. 2002;97:640-643.
117. Dunavoelgyi R, Zehetmayer M, Gleiss A, Geitzenauer W, Kircher K, Georg D, Schimide-Erfurth U, Poetter R, Dieckmann K. Hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of posteriorly located choroidal melanoma with five fractions at ten Gy-clinical results after six years of experience. *Radiother Oncol*. 2013;108:342-347.
118. Langmann G, Pendl G, Klaus-Müllner, Papaefthymiou G, Guss H. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas: an 8-year experience. *J Neurosurg*. 2000;93:184-188.
119. Fakiris AJ, Lo SS, Henderson MA, Witt TC, Worth RM, Danis RP, Des Rosiers PM, Timmerman RD. Gamma-knife-based stereotactic radiosurgery for uveal melanoma. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2007;85:106-112.
120. Simonová G, Novotný J Jr, Liscák R, Pilbauer J. Leksell gamma knife treatment of uveal melanoma. *J Neurosurg*. 2002;97(Suppl 5):635-639.
121. Modorati G, Miserocchi E, Galli L, Picozzi P, Rama P. Gamma knife radiosurgery for uveal melanoma: 12 years of experience. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:40-44.
122. 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;55:135-144.
123. Zorlu F, Selek U, Kiratli H. Initial results of fractionated CyberKnife radiosurgery for uveal melanoma. *J Neurooncol*. 2009;94:111-117.
124. Seregard S, Pelayes DE, Singh AD. Radiation therapy: posterior segment complications. *Dev Ophthalmol*. 2013;52:114-123.
125. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Shields JA. Classification and treatment of radiation maculopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21:233-238.
126. Gündüz K, Shields CL, Shields JA, Cater J, Freire JE, Brady LW. Radiation retinopathy following plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1999;117:609-614.
127. Horgan N, Shields CL, Mashayekhi A, Teixeira LF, Materin MA, Shields JA. Early macular morphological changes following plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*. 2008;28:263-273.
128. Mashayekhi A, Schönbach E, Shields CL, Shields JA. Early subclinical macular edema in eyes with uveal melanoma: association with future cystoid macular edema. *Ophthalmology*. 2015;122:1023-1029.
129. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-122.
130. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, Mashayekhi A, Furuta M, Shields JA. Proliferative radiation retinopathy after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2010;117:1005-1012.
131. Bianciotto C, Shields CL, Pirondini C, Mashayekhi A, Furuta M, Shields JA. Vitreous hemorrhage after plaque radiotherapy for uveal melanoma. *Retina*. 2012;32:1156-1164.
132. Guyer DR, Mukai S, Egan KM, Seddon JM, Walsh SM, Gragoudas ES. Radiation maculopathy after proton beam irradiation for choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 1992;99:1278-1285.
133. Giuliani GP, Sadaka A, Hinkle DM, Simpson ER. Current treatments for radiation retinopathy. *Acta Oncol*. 2011;50:6-13.
134. Singh AD, Pabon S, Aronow ME. Management of radiation maculopathy. *Ophthalmic Res*. 2012;48(Suppl 1):26-31.
135. Ahuja Y, Kapoor KG, Thomson RM, Furutani KM, Shultz RW, Stafford SL, Dev S, Abu-Yaghi NE, Reynolds D, Pulido JS. The effects of intraocular silicone oil placement prior to iodine 125 brachytherapy for uveal melanoma: a clinical case series. *Eye (Lond)*. 2012;26:1487-1489.
136. Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO, Zijlmans HJ, Lau C, Eilers PH, Keunen JE, Jager MJ. Vascular endothelial growth factor a in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1428-1434.
137. 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;121:269-275.
138. Danesh-Meyer HV. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci*. 2008;15:95-100.
139. Finger PT, Chin KJ. Antivascular endothelial growth factor bevacizumab for radiation optic neuropathy: secondary to plaque radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:789-798.
140. Levy RL, Miller NR. Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced optic neuropathy. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35:151-157.
141. Shields CL, Demirci H, Marr BP, Mashayekhi A, Dai VV, Materin MA, Shields JA. Intravitreal triamcinolone acetonide for acute radiation papillophathy. *Retina*. 2006;26:537-544.
142. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. Visual loss despite anticoagulation in radiation-induced optic neuropathy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2004;32:333-335.
143. Hawkins BS; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma: IV. Ten-year mortality findings and prognostic factors. COMS report number 24. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:936-951.

144. Shields CL, Naseripour M, Cater J, Shields JA, Demirci H, Youseff A, Freire J. Plaque radiotherapy for large posterior uveal melanomas (> or =8-mm thick) in 354 consecutive patients. *Ophthalmology*. 2002;109:1838-1849.
145. Puusaari I, Heikkonen J, Summanen P, Tarkkanen A, Kivelä T. Iodine brachytherapy as an alternative to enucleation for large uveal melanomas. *Ophthalmology*. 2003;110:2223-2234.
146. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, Hawkins BS, Moy CS, Reynolds SM, Schachar AP, Straatsma BR; 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;119:969-982.
147. Damato BE. Local resection of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol*. 2012;49:66-80.
148. Damato BE, Kacperek A, Errington D, Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27:151-157.
149. Bechrakis NE, Petousis V, Willerding G, Krause L, Wächlin J, Stroux A, Foerster MH. Ten-year results of transscleral resection of large uveal melanomas: local tumour control and metastatic rate. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:460-466.
150. Damato BE. Progress in the management of patients with uveal melanoma. The 2012 Ashton Lecture. *Eye (Lond)*. 2012;26:1157-1172.
151. Damato BE, Paul J, Foulds WS. Predictive factors of visual outcome after local resection of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:616-623.
152. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Green DL, Hawkins BS, Hayman J, Jaiyesimi I, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22:2438-2444.
153. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P, Prause JU, Kivelä T. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer*. 1999;85:1151-1159.
154. Larsen LP. Role of contrast enhanced ultrasonography in the assessment of hepatic metastases: A review. *World J Hepatol*. 2010;2:8-15.
155. Servois V, Mariani P, Malhaire C, Petras S, Piperno-Neumann S, Plancher C, Levy-Gabriel C, Lumbroso-le Rouic L, Desjardins L, Salmon RJ. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:189-194.
156. Feinstein EG, Marr BP, Winston CB, Abramson DH. Hepatic abnormalities identified on abdominal computed tomography at diagnosis of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:319-323.
157. Onken MD, Worley LA, Char DH, Augsburger JJ, Correa ZM, Nudleman E, Aaberg TM Jr, Altaweel MM, Bardenstein DS, Finger PT, Gallie BL, Harocopos GJ, Hovland PG, McGowan HD, Milman T, Mruthyunjaya P, Simpson ER, Smith ME, Wilson DJ, Wirotko WJ, Harbour JW. Collaborative Ocular Oncology Group report number 1: prospective validation of a multi-gene prognostic assay in uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2012;119:1596-1603.
158. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25:234-239.
159. Damato BE, Coupland SE. Translating uveal melanoma cytogenetics into clinical care. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:423-429.
160. Torres V, Triozzi P, Eng C, Tubbs R, Schoenfeld L, Crabb JW, Sauntharajah Y, Singh AD. Circulating tumor cells in uveal melanoma. *Future Oncol*. 2011;7:101-109.
161. Schuster R, Bechrakis NE, Stroux A, Busse A, Schmittl A, Thiel E, Foerster MH, Keilholz U. Prognostic relevance of circulating tumor cells in metastatic uveal melanoma. *Oncology*. 2011;80:57-62.
162. Bidard FC, Madic J, Mariani P, Piperno-Neumann S, Rampanou A, Servois V, Cassoux N, Desjardins L, Milder M, Vaucher I, Pierga JY, Lebofsky R, Stern MH, Lantz O. Detection rate and prognostic value of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in metastatic uveal melanoma. *Int J Cancer*. 2014;134:1207-1213.
163. Lane AM, Egan KM, Harmon D, Holbrook A, Munzenrider JE, Gragoudas ES. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. *Ophthalmology*. 2009;116:2206-2212.
164. O'Neill PA, Butt M, Eswar CV, Gillis P, Marshall E. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2006;16:245-248.
165. McLean IW, Berd D, Mastrangelo MJ, Shields JA, Davidoff FH, Grever M, Makley TA, Gamel JW. A randomized study of methanol-extraction residue of bacille Calmette-Guérin as postsurgical adjuvant therapy of uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1990;110:522-526.
166. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol*. 2015;1:54-62.
167. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suci S, Baurain JF, Zdzienicki M, Testori A, Marshall E, Scheulen M, Jouary T, Negrier S, Vermorken JB, Kaempgen E, Durando X, Schadendorf D, Gurunath RK, Keilholz U. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. *Ann Oncol*. 2014;25:742-746.
168. Carvajal RD, Sosman JA, Quevedo JF, Milhem MM, Joshua AM, Kudchadkar RR, Linette GP, Gajewski TF, Lutzky J, Lawson DH1, Lao CD, Flynn PJ, Albertini MR, Sato T, Lewis K, Doyle A, Ancell K, Panageas KS, Bluth M, Hedvat C, Erinjeri J, Ambrosini G, Marr B, Abramson DH, Dickson MA, Wolchok JD, Chapman PB, Schwartz GK. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2397-2405.
169. Kim DW, Patel SP. Profile of selumetinib and its potential in the treatment of melanoma. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1631-1639.
170. ClinicalTrials.gov Identifier: NCI-2012-00665, NCT01585194. <http://clinicaltrials.gov/show/NCI-2012-00665>.
171. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01100528. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01100528>.
172. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02223819. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02223819>.
173. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02068586. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02068586>.
174. Luke JJ, Triozzi PL, McKenna KC, Van Meir EG, Gershenwald JE, Bastian BC, Gutkind JS, Bowcock AM, Streicher HZ, Patel PM, Sato T, Sosman JA, Sznol M, Welch J, Thurin M, Selig S, Flaherty KT, Carvajal RD. Biology of advanced uveal melanoma and next steps for clinical therapeutics. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2014;28:135-147.
175. Abildgaard SK, Vorum H. Proteomics of uveal melanoma: a minireview. *J Oncol*. 2013;2013:820953.