

UVEAL MALİGN MELANOMLARDA PREOPERATİF RADYOTERAPİNİN SONUÇLARI

Ahmet Çakmak*
Cengiz Kurtman**

Meltem Naıça**
Namık Mercan*

İlhan Günalp***
İbrahim Egehan****

Koroidea malign melanomlarında tedavinin düzenlenmesinde enükleasyonun yeri yapılan bazı araştırmalar sonucunda tartışmaya açık hale gelmiştir. İlk kez 1942'de Lehrfeld (10) sınırlı klinik gözlemlere dayanarak (11) erken yapılan enükleasyon veya ekzenterasyonun metastaz veya ölümü önleyemediği ve tutulan gözün erken alınmaması halinde beklenen yaşam süresinin daha uzun olduğu (11) hipotezini ileri sürmüştür. 1978'de ise Zimmerman ve arkadaşları (22,23, 24) yayınladıkları bir seri makale ile bu hipotezi desteklemişlerdir. Enükleasyondan sonraki ilk iki yılda metastaz oranında artış olduğunu iddia ederek bunu 2 teori ile açıklamışlardır : 1 - Enükleasyon sırasındaki maniplasyonların etkisi ile tümör hücrelerinin sistemik dolaşıma girerek yayılması 2 - Primer tümörün çıkarılması ile hastanın immün yanıtının değişmesi ve böylece enükleasyondan önce hastanın dolaşımına spontan olarak geçen hücrelerin tahrip edilemeden hızla çoğalması. Bu iki mekaizmanın birlikte rol oynuyor olabileceği düşünölmüş. Daha sonra Jensen (8) enükleasyon yapılan hastaların yaklaşık % 50'sinin metastaz nedeni ile öldüğünü, bunun enükleasyondan yıllarca sonra olabileceğini (bir vakada 23 yıl), bununla birlikte, metastatik ölümlerin yarısının enükleasyon sonrası ilk 3 yılda olduğunu ileri sürmüştür. Nierderkorn (7,8) B16 melanoma modeli ile enükleasyonun metastazı arttırdığını göstererek bu hipotezleri desteklemiştir.

Bu çalışmalardan yola çıkarak ya enükleasyon şeklinin değiştirilmesi, örneğin «no touch» tekniği (21) olarak bilinen daha az trav-

* A. Ü. Tıp Faköltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** A. Ü. Tıp Faköltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

*** A. Ü. Tıp Faköltesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

**** A. Ü. Tıp Faköltesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

matik bir yöntemin denenmesi, ya da diğer tedavi şekillerine önem verilmesi üzerinde durulmuş. Bazı araştırmacılar fotokoagülasyon, radyoaktif plaklar ve yüklenmiş partikül radyasyonu ile enükleasyona alternatif tedavi şekillerinin denendiği vakalarda metastaz insidansının nispeten daha düşük olduğu göstermiştir, fakat bununla ilgili prospektif veriler henüz yeterli bulunmamıştır (20,19,5). Bazıları ise enükleasyondan önce orbital bölgeye uygulanacak lokal eksternal radyoterapinin postoperatif malign hücre yayılımını azaltacağını düşünmüşlerdir.

Perioperatif radyoterapinin, kolorektal karsinomlar, baş-boyun kanserleri ve mesane karsinomları da dahil olmak üzere bazı tümörlerde lokal rekürrensi, regional lenf tutulumunu ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (6). Daha önceleri melanomların radyoresistan tümörler olduklarına inanılmakla birlikte son veriler çoğu melanomlarda cevabın karsinomlar veya sarkomlar ile benzer olduğunu göstermektedir (6).

Preoperatif radyoterapiden sonra (2000 cGy) invitro melanoma hücre büyümesini araştıran bir çalışmada (9) radyasyonun melanoma hücrelerinde birbirine bağlanmayı ve doku kültüründe büyümeyi azalttığı ve yavaşlattığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar Rousseau ve arkadaşlarının aynı konuda yaptıkları çalışma ile benzemektedir (15).

Bu bilgilerin ışığı altında AÜTF Radyasyon Onkolojisi kliniğinde yaptığımız bir çalışmada uveal malign melanoma sahip hastalara uygulanan preoperatif radyoterapinin sonuçları retrospektif olarak incelenen enükleasyon grubu ile karşılaştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Hastaların hepsi AÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinde yapılan indirekt oftalmoskopi, fluorescein anjiyografi ve ultrasonografi gibi tetkikler sonucunda koroidea malign melanomu tanısı almışlardır. Tedavi grubundaki hastaların seçiminde verilerin yeterli olmaması nedeni ile tümör boyutları, çevreye infiltrasyon gibi risk faktörlerine bakılmamıştır, bununla birlikte, tedavi öncesi yapılan rutin kan tetkikleri, karaciğer fonksiyon testleri ve akciğer grafilerinde metastaz bulgusuna rastlanmamıştır. Hepsi bilinmemekle birlikte, bilinen tümör boyutları preoperatif klinik ve ultrasonografik tetkikler ve hücre tipleri ise postoperatif histopatolojik incelemeler sonucunda saptanmıştır.

Tedavi grubundaki hastalar 1981 ile 1988 yılları arasında kliniğimizde preoperatif radyoterapi gördükten sonra AÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinde enükleasyon uygulanan hastalardır (Tablo : I). Bu

Tablo I : Preoperatif Radyoterapi Uygulanan Grup

-
- 24 Erkek + 16 Kadın = 40 Hasta
 - 1981 - 1988 yılları arasında tedavi görenler
 - Yaş ortalaması → 43.4 (min 19 yaş - max. 64 yaş)
 - Tümör çapı ortalaması → 9.1 mm. (min 2 mm. - max. 15 mm.)
 - Ortalama takip süresi → 50 ay (min. 12 ay - max. 110 ay)
-

grupta 24 erkek ve 16 kadın olmak üzere toplam 40 hasta vardır. Ortalama yaşları 43.4 olup yaş sınırlı 19 - 64 yaş arasındadır. Tümör boyutları bilinen hastalardaki ortalama tümör çapı 9.1 mm.dir. ve boyutlar en küçük 2 mm. ile en büyük 15 mm. arasında değişmektedir. Histolojik yapı olarak 9 tane spindle hücreli, 3 tane mikst hücreli ve 3 tane epitelooid hücreli tümör saptanmıştır. 8 hastada ise intraoküler infiltrasyon negatif bulunmuştur. Ortalama takip süreleri 50 ay olan hastalarda en kısa ve en uzun takip süreleri 12 ay ile 110 ay arasındadır.

Retrospektif olarak dosya taramaları ve mektup ile izlenen kontrol grubunu ise 1967 ile 1988 yılları arasında AÜTF Göz Hastalıkları Kliniğinde sadece enükleasyon yapılan hastalar oluşturmaktadır (Tablo : II). Bu grupta 49 erkek ve 26 kadın olmak üzere toplam 75

Tablo II : Enükleasyon Uygulanan Grup

-
- 1967 - 1988 yılları arasında tedavi görenler
 - 49 Erkek + 26 Kadın = 75 Hasta
 - Yaş ortalaması → 47.7 (min 8 yaş - max. 79 yaş)
 - Tümör çapı ortalaması → 11.4 (min. 2 mm. - max 20 mm.)
 - Ortalama takip süresi → 83.8 ay (mon. 6 ay - max. 259 ay)
-

hasta vardır. Yaşları 8 ile 79 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 47.7 dir. Bilinen en küçük tümör çapı 2 mm. en büyük çap 20 mm. olup ortalama tümör çapı 11.4 mm.dir. Histolojik olarak 24 spindle hücreli 8 mikst hücreli ve 1 epitelooid hücreli tümör saptanmıştır. Bu grupta 2 hastada intraoküler infiltrasyon saptanmış ve 11 tanesinde intraoküler infiltrasyon negatif bulunmuştur. Ortalama takip süresi 83.8 ay olan hastalarda en kısa 6 ay ve en uzun 259 aylık takipler yapılmıştır.

Preoperatif radyoterapi uygulanan hastalarda Cobalt-60 cihazı kullanılarak orbital bölgeye önden 5x5 cm.'lik bir alana eksternal radyoterapi yapılmıştır. Hastalar günde 400 cGy olmak üzere beş gün süre ile total 2000 cGy ışın almıştır. Bu hastaların hepsine ışın tedavisinden sonra bir ile beş gün içerisinde enükleasyon yapılmıştır.

SONUÇLAR

Hastaların yapılan takiplerinde tedavi grubundaki 40 hastadan 5 tanesinde (% 12.5), kontrol grubundaki 75 hastadan ise 28 tanesinde (% 37.3) metastaz saptandı (Tablo : III). Birinci grupta metastaz çıkma süresi en kısa 12 ay, en uzun 62 ay ve ortalama 30.2 ay iken, ikinci grupta bu süre en kısa 6 ay, en uzun 177 ay ve ortalama 73 ay olarak bulundu.

Tablo III : Hastalarda uzak metastaz oranları

	Hasta Sayısı	Metastaz Sayısı	Metastatik Hastalık Yüzdesi	Ortalama	Min. ve Max.
				Metastaz Çıkma Süresi	Metastaz Çıkma Süreleri
Tedavi Grubu	40	5	% 12.5	30.2 ay	12 ay - 62 ay
Kontrol Grubu	75	28	% 37.3	73 ay	6 ay - 177 ay

İlk 3 yılda görülen metastatik hastalık sayısı birinci grupta 4 (% 10) ikinci grupta ise 11 (% 14.6) olarak bulundu (Tablo - IV). Bu durum istatistiksel olarak Khi-Kare testi ile anlamlı olarak değerlendirilmedi. ($p > 0.05$) (Tablo : V).

Tablo IV : İlk üç yılda ortaya çıkan metastatik hastalıklar

	Toplam Hasta Sayısı	Metastaz Sayısı	İlk 3 Yılda Ortaya Çıkan Metastaz Sayısı	İlk 3 Yılda Metastaz Görülme Yüzdesi
Tedavi Grubu	40	5	4	% 10
Kontrol Grubu	75	28	11	% 14.6

5 yıldan fazla takibi yapılan hastalarda 5 yılın üzerindeki yaşamda ortaya çıkan metastaz sayısı birinci grupta 17 hastada bir hasta iken, ikinci grupta 36 hastada 12 olarak bulundu (Tablo : VI). Her iki

grubun T-testi ile karşılaştırılması sonucunda $t = 2.77$ ve $p < 0.01$ yani preoperatif tedavi lehine anlamlı olarak bulundu.

Tablo V : Metastatik hastalığın ortaya çıkışının yıllara göre dağılımı

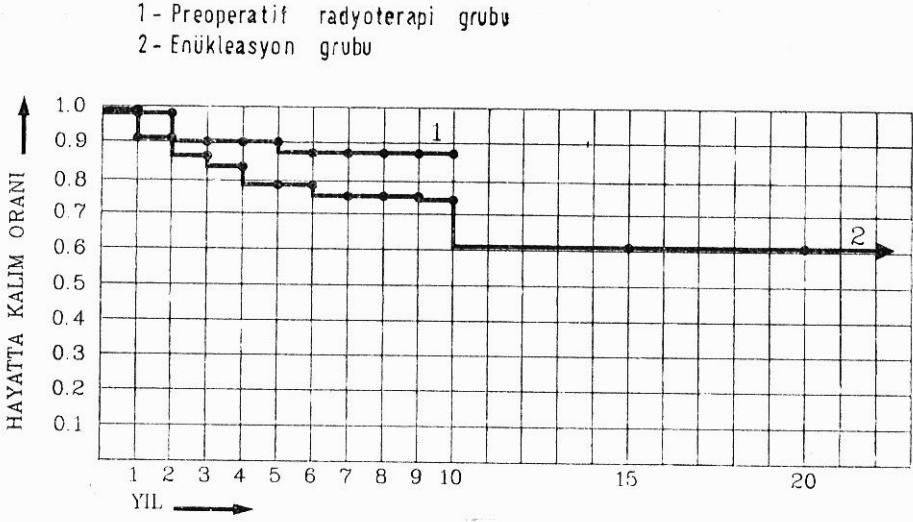
	Metastaz Görülen Hasta Sayısı	
	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu
0 — 1	1	1
1 — 2	0	6
2 — 3	3	4
3 — 4	0	2
4 — 5	0	3
5 — 6	1	0
6 — 7	0	3
7 — 8	0	0
8 — 9	0	0
9 — 10	0	1
10 — 15		8
15 — 20		0
20 +		0

Tablo VI : Beş yıldan fazla izlenen hastalarda 5 yıllık yaşamda ortaya çıkan metastatik hastalığın preoperatif radyoterapi uygulanan ve sadece enükleasyon uygulanan her iki grupta karşılaştırılması

	5 yıldan fazla yaşayan hasta sayısı	5 yıldan sonra metastaz yapan hasta sayısı
Tedavi Grubu :	17	1
Kontrol Grubu :	36	12

T - testi ile $t = 2,77$ $p < 0,01 \rightarrow$ anlamlı

Her iki grupta da preoperatif radyoterapi ve cerrahi tedavi sonrası metastaz çıkma süreleri göz önüne alınarak Kaplan-Meier metodu (18) ile istatistiksel değerlendirme yapıldı. (10 yıllık yaşama oranı birinci grupta % 87, ikinci grupta % 74 bulundu). (Şekil : 1). Buna göre grafikte görüldüğü gibi preoperatif ışın uygulanan hastalarda sadece enükleasyon yapılanlara göre tahmini hastaliksız yaşam süreleri daha yüksek olarak bulundu.



Şekil 1 : Kaplan - Meier metodu ile tahmini yaşam süreleri

Preoperatif tedavi grubundaki hastalardan yalnızca birinde lokal nüks görüldü ve bu hasta tedaviden bir yıl sonra ex oldu. İkinci grupta ise lokal nüks görülen 3 hasta 2, 3, ve 11 yıl yaşadılar.

Metastatik hastalığın ortaya çıkışını etkileyebilecek tümör boyutları, tümör hücre tipi, intraoküler infiltrasyon ve tümörün intraoküler yerleşim bölgesi gibi prognostik faktörlerle ilgili istatistiksel bir değerlendirme yapabilmek için verilerimiz yeterli değildi. Bununla birlikte, tedavi grubunda metastaz yapan 5 hastadan dördünde tümör çapı 10 mm. den büyüktü, ve bunların üçü spindle hücreli tümöre sahipti (Tablo : VII) (Tablo VIII). Kontrol grubunda ise metastaz yapan 28 hastadan ondokuzunda tümör çapı 10 mm.'den büyük, üçünde ise 10 mm.'den küçüktü. Bunların 8 tanesi spindle hücreli tümör ve 5 tanesi mikst hücreli tümöre sahipti.

Tablo VII : Metastatik hastalık ortaya çıkan hastalarda tümör çapı

	Metastaz yapan hasta sayısı	Tümör çapı 10 mm.> hasta sayısı	Tümör çapı 10 mm.< hasta sayısı	Tümör çapı bilinmeyen hasta sayısı
Tedavi grubu :	5	4	—	1
Kontrol grubu :	28	19	3	6

Tablo VIII : Metastatik hastalık ortaya çıkan hastalarda tümörün histopatolojik yapısı

	Metastaz yapan hasta sayısı	Spindle hücreli tümör	Epiteloid hücreli tümör	Mikst hücreli tümör	Hücre tipi bilinmeyen
Tedavi grubu	5	3	—	—	2
Kontrol grubu	28	8	—	5	15

Hastalığın yaşlara göre dağılımı belirgin bir özellik göstermemekle birlikte her iki grupta da erkek hastalarda metastaz daha sık görüldü. (Tablo : IX). Birinci grupta metastatik hastalığının ortaya çıktığı 5 kişiden 4 tanesi erkek 1 tanesi kadın (% 80 E, % 20 K). İkinci grupta ise 28 kişiden yirmisi erkek, sekizi kadın (% 71.5 E, % 28.5 K). (Hasta genelinde birinci grupta % 60 E, % 40 K, ikinci grupta % 65 E, % 35 K) olarak bulundu.

Tablo IX : Metastatik hastalığın cinsiyete göre dağılımı

	Erkek Hasta Sayısı ve Oranı	Kadın Hasta Sayısı ve Oranı	Metastaz Yapan Erkek Hasta Sayısı ve Yüzdesi	Metastaz Yapan Kadın Hasta Sayısı ve Yüzdesi
Tedavi Grubu	24 (% 60)	16 (% 40)	4 (% 80)	1 (% 20)
Kontrol Grubu	49 (% 65)	26 (% 35)	20 (% 71.5)	8 (% 28.5)

TARTIŞMA

Sonuçlar değerlendirildiğinde, yaptığımız çalışmada preoperatif radyoterapi gören hasta grubunda ilk 3 yılda görülen metastaz oranı daha az bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Beş yılın üzerinde metastaz oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az ve tahmini hastaliksız yaşam süreleri de daha yüksek olarak bulundu. Bu sonuç daha önce yapılan bazı araştırmaların sonuçları ile uyum sağlamaktadır.

Char ve Phillips 1985'de yayınladıkları bir çalışmada (3) büyük uveal melanoma sahip 28 hastaya (günde 400 cGy den total 2000 cGy) preoperatif radyoterapi uygulamışlar ve bu hastalarda melanoma bağlı erken dönemdeki ölümlerin beklenen ölüm oranına göre daha düşük olduğunu görmüşlerdir.

Lommatzsch ve Dietrich (11), yüksek doz (3000 - 5000 cGy) periorbitar radyoterapi ile radyoterapi uygulanmayanlara göre yüksek hayatta kalım oranları göstermişlerdir.

Fournier ve arkadaşları (7) 5000 cGy radyoterapi uygulanan Greene melanomalı kobaylarda kontrol grubuna göre metastaz ve mortalitede azalma göstermişlerdir.

Sanborn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (17) B16f10 melanoma fareleri model olarak kullanılmış. Radyasyon uygulanan melanoma hücrelerinin DNA sentezinde doza bağımlı azalma gösterilmiş. 800 cGy ışın verilmesi DNA sentezinde % 90 azalma meydana getirirken, daha yüksek radyasyon düzeyleri hücre proliferasyonunda daha fazla depresyon oluşturmamışlar. Aynı çalışmada, melanom hücrelerinin İV. enjeksiyonundan önce radyasyon verilmesi halinde akciğer metastazı sayısında önemli derecede doza bağımlı azalma görülmüş. 100 cGy ışın etkili olmazken, 1000 cGy ile metastazlarda % 85 azalma saptanmış. Ayrıca enükleasyona bağlı metastazların incelenmesinde hayvan modeli kullanılarak preoperatif ve postoperatif 2000 cGy orbital ışınlama ile ışınlanmayan hayvanlara oranla akciğer tümörü sayısında önemli ölçüde azalma gösterilmiş. 1000 cGy'lik preoperatif ışınlamada ise böyle bir etkiye rastlanmamış. Enükleasyondan önce ve sonra 2000 cGy ışın verilen iki grup karşılaştırıldığında; akciğer metastazı preoperatif grupta % 22, kontrol grubunda % 85, postoperatif grupta % 65, kontrol grubunda ise % 100 olarak bulunmuştur. Sanborn'a göre genellikle postoperatif radyoterapi lokal rekürrenste azalmaya etkili olurken, preoperatif radyoterapi metastatik hastalığın azalmasına neden olmaktadır. İnsanlar için gereken optimal radyoterapi dozunu kesin olarak saptamak hayvan deneyleri ile mümkün olmasa da etkinin doz ve zaman bağımlı olduğu açıktır.

Bu durumda yaptığımız çalışmada preoperatif radyoterapi sonuçlarının başarılı olması uyguladığımız radyoterapi dozunun ve fraksiyonunun (günde 400 cGy den 5 gün üstüste total 2000 cGy) yeterliliğine bağlı olabilir.

Bazı araştırmacılar ise benzer çalışmalarda farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Burns ve arkadaşları (2) kobay modelindeki Greene melanoma çalışmasında preoperatif radyoterapi ile enükleasyon grubu arasında istatistiksel fark bulamamışlardır.

Raivio (16) postoperatif radyoterapi ile ilgili yaptığı retrospektif analizlerde hayatta kalımla ilgili olumlu bir gelişme gösterememiştir.

1988'de Char, Phillips ve arkadaşlarının (4) yayınladığı bir çalışmada büyük tümör boyutları, mikst veya epiteloid hücre tipi, ve radyasyonun, hayatta kalımı olumsuz etkilediği iddia edilmiştir. Hücre siklusu ile ilgili invivo çalışmalar ise 2000 cGy preoperatif radyoterapinin, tümör hücrelerinin üreme özelliklerini azalttığını göstermiştir.

Bu çalışmalarda radyoterapinin etkinliğini sınırlayan faktörler şunlar olabilir : 1 — Eğer hastada tedavi öncesinde varolan mikro-metastazlar varsa radyoterapinin metastatik hastalığa etkisi olmayacaktır (3,4,18). 2 — Pre ve perioperatif radyoterapinin başarılı olduğu tümörlerin çoğu lokal yayılım ve regional lenf bezi tutulumu eğilimi olan tümörlerdir, bu durum uveal melanomlar için geçerli değildir (3,4,18). 3 — Uygulanan radyoterapi dozu ve fraksiyonları yanlış olabilir. Ama aynı doz ve fraksiyonların kullanıldığı başka araştırmalarda tedavi başarılı olmuştur. Bizim çalışmamızda da bu durum söz konusudur. 4 — Char ve Phillips, tedavi grubundaki hastaların daha agresif tümörlerden seçilmiş olduğu olasılığını ileri sürmüşlerdir. 5 — Bu araştırmacıların yayınladıkları 3 çalışmada da preoperatif tedavi grubuna seçilen hastaların hepsi büyük tümör boyutlarına sahip olan ve yüksek risk grubu kabul edilen hastalardır. Bizim yaptığımız çalışmada ise tümör boyutları ve hücre tipi gibi prognostik faktörler konusunda seçici davranılmamıştır. **Bilinen tümör çaplarının ortalaması (9.1 mm) 10 mm.'den küçüktür ve bilinen histolojik yapılardan en iyi prognozlu olan spindle hücreli tümörler çoğunluğu oluşturmaktadır.**

Seçilen hasta gruplarındaki prognostik faktörlerle ilgili verilerin yetersizliği yaptığımız çalışma ile ilgili değerlendirmeleri kısıtlamaktadır. Bununla birlikte preoperatif radyoterapi uyguladığımız hastalarda beş yılın üzerindeki metastaz oranının daha az bulunması, hastaların tahmini hastaliksız yaşam sürelerinin daha yüksek olması ve tedavinin morbidite açısından sınırlandırıcı olmaması nedeniyle bu konudaki çalışmaların önemine ve sürdürülmesinin gereğine inanmaktayız.

ÖZET

Yapılan bazı araştırmalar, koroidea malign melanomunda tedavi olarak enükleasyon uygulanmasından sonraki ilk birkaç yıl içerisinde uzak metastaz oranının arttığını göstermiş, ve bu durum, operasyon sırasındaki travmaya bağlı mikrometastazlar ve operasyon nedeniyle hasta direncinde azalma ile açıklanmıştır. Yaptığımız çalışma-

da postoperatif malign hücre yayılımını azaltmak düşüncesinden yola çıkarak uveal malign melanoma sahip 40 hastaya preoperatif olarak günde 400cGy'den total 2000 cGy eksternal orbital ışınlama yaptık. Bu hastaları retrospektif olarak incelenen, sadece enükleasyon yapılmış 75 hastalık kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, tedavi grubunda 5 yılın üzerindeki yaşamda görülen metastaz oranı istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha az (Tedavi grubunda % 5.8, kontrol grubunda % 33.3 ve $p < 0.01$) ve tahmini yaşam süreleri de daha yüksek olarak bulundu, ilk 3 yılda görülen metastaz oranı daha az bulunmasına rağmen (Tedavi grubunda % 10, kontrol grubunda % 14.6) istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Anahtar Kelimeler : Koroideal Malign Melanoma, Preoperatif Eksternal Radyoterapi.

SUMMARY

The Results Of Preoperative Radiotherapy In Uveal Malign Melanomas

Certain researches have shown an increase in metastatic disease during the first two or three years after enucleation as a treatment of choroidal malign melanomas, and explained that this peak was a result of micrometastasis at the time of the surgical manipulations and the change in the immune status of the patient because of the operation. In this study, 2000 cGy external radiation was given preoperatively, on the area of orbita, in 400 cGy daily fractions to 40 patients who had choroidal malign melanomas for the purpose of reducing the dissemination of malign cells after enucleation. When we compare this treatment group with the retrospective control group of 75 patients who had only enucleation as a treatment, in the first group distant metastases over five years after treatment were significantly reduced (In the treatment group % 5.8, in the control group % 33.3 and $p < 0.01$) and survival were longer. Distant metastases during the first three years were less (in the treatment group % 10, in the control group % 14.6), but not significant ($p > 0.05$).

Key Words : Choroideal malign melanomas, Preoperative External Radiotherapy.

KAYNAKLAR

1. Augsberger JJ Eagle RC Jr Chiu M Shields JA : The effect of pre-enucleation radiotherapy on mitotic activity of choroidal and ciliary body melanomas, *Ophthalmology* 94 : 1627, 1987.
2. Burns RP Allen CV Fraunfelder FT : X-ray therapy of experimental melanoma of the hamster eye, *Am J Ophthalmol* 1969; 68 : 328-336.
3. Char DH Phillips TL : Pre-enucleation irradiation of uveal melanoma, *British J of Ophthalmol* 1985; 68 : 177-179.
4. Char DH Phillips TL Andejaski Y Crawford Jb, Kroll S : Failure of pre-enucleation radiation to decrease uveal melanoma mortality, *American J of Ophthalmol* 106 : 21-26, July, 1988.
5. Char DH : Management of small choroidal melanoma, *Surv Ophthalmol* 1978; 22 : 377-86.
6. Char DH Phillips TL : The potential for adjuvant radiotherapy in choroidal melanoma, *Arch Ophthalmol* Vol 100 Feb 1982.
7. Fournier GA Saulenes AM Seddan Jm et al : The effects of preenucleation irradiation on the development of metastasis from intraocular Greene melanoma in hamsters, *Am J Ophthalmol* 1985; 100 : 669-677.
8. Jensen AO : Malignant melanomas of the human uvea : 25 years follow up of cases in Denmark 1943 - 1952, *Acta Ophthalmol* 1982; 60 : 161-182.
9. Kenneally C2 Farber M6 Smith ME Devineni R : Invitro melanoma cell growth after pre-enucleation radiation therapy, *Arch Ophthalmol*-Vol 106, Feb. 1988.
10. Lehfeld L : Is enucleation indicated in early cases of intraocular malignant melanoma? A report of two cases, *Am J Ophthalmol* 1942; 25 : 199-202.
11. Lommatzch P Dietrich B : The effect of orbital irradiation on the survival rate of patients with choroidal melanoma, *Ophthalmologica* 1976; 173 : 49.
12. Mc Lean IW Foster WD Zimmerman LK et al : Inferred natural history of uveal melanoma : *Invest ophthalmol, Vis Sci* 1980; 19 : 760-770.
13. Niederhorn VY : Enucleation in consort with immunologic impairment promotes metastasis of intraocular melanomas in mice, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1984; 25 : 1080-1086.
14. Niederkorn JY : Enucleation induced metastasis of intraocular melanomas in mice, *Ophthalmology* 1984; 91 : 692-700.
15. Rousseau A Deschenes J Pelletier G et al : Malignant melanoma pre-enucleation radiotherapy, *Ophthalmology* 1982; 89 (Suppl) : 86.
16. Raviio J : Uveal melanoma in Finland. An epidemiological, clinical, histological and prognostic study, *Acta Ophthalmol* 133 : 5, 1977.
17. Sanborn GE Ngyuen P Gamel J Niederkorn JY : Reduction of enucleation-induced metastasis in intraocular melanoma by periorbital irradiation, *Arch Ophthalmol* 1987; 105 : 1260-1264.
18. Simon RM : Design and conduct of clinical trials, *CANCER Principles & Practice of Oncology* Chapter 19414-415 (De vita VT Jr, Hellman S, Steven A. Rosenberg).
19. Stallard HB : Malignant melanoblastoma of the choroid, *Mod Probl Ophthalmol* 1968; 7 : 16-30.
20. Vogel MH : Treatment of malignant choroidal melanomas with photocoagulation, *Am J Ophthalmol* 1972; 74 : 1-11.

21. Wilson RS Fraunfelder FT : «No-touch» cryosurgical enucleation, a minimal trauma technique for eyes harboring intraocular malignancy, *Trans Am Acad Ophthalmol* 1978; 85 : 1170.
22. Zimmerman LE Mc Lean IW Foster WD : Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells, *Br J Ophthalmol* 1978; 62 : 420-425.
23. Zimmerman LE Mc Lean IW Foster WD : Statistical analysis of follow-up data concerning uveal melanomas, and the influence of enucleation, *Ophthalmology* 1980; 87 : 557-564.
24. Zimmerman LE : Metastatic disease from uveal melanomas : A review of current concepts with comments concerning future research and prevention, *Trans Ophthalmol Soc UK* 1980; 100 : 34-54.