



Konjonktivanın Melanositik Tümörleri-Yenilikler

Conjunctival Melanocytic Tumors-New Developments

Hülya Gökmen Soysal

Ankara Numune Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Konjonktivanın melanositik lezyonları (KML), benign, premalign ve malign lezyonlardan oluşan geniş bir yelpaze oluşturur. KML'nin tanımlanma, sınıflandırma ve tedavi seçenekleri ile ilgili literatürde çok farklı görüşler ve öneriler ileri sürülmekte, tartışmalar devam etmektedir. En sık görülen melanositik lezyon konjonktival nevus olup, %1'den az bir malign dönüşüm riski taşır. Primer Akkiz Melanozis (PAM), histopatolojik açıdan basit melanin artışından in situ melanoma uzanan farklı durumları barındıran bir klinik tanımlama olarak kabul edilmiş ve objektif kriterlere dayanan yeni sınıflama önerileri sunulmuştur. Konjonktiva melanomu, oldukça nadir görülmekle birlikte yüksek bir mortalite oranına sahiptir. Tedavide cerrahinin yanı sıra, topikal kemoterapi, kriyoterapi ve radyasyon tedavisi gibi prognozu iyileştiren yöntemler önerilmekte, genetik ve moleküler çalışmalar ışığında farklı seçenek arayışları sürmektedir. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Özel Sayı 15-21)

Anahtar Kelimeler: Konjonktiva, nevus, melanositik, melanom

Summary

Melanocytic lesions of the conjunctiva represent a wide spectrum of tumors that include benign, premalignant, and malignant tumors. There are many ongoing arguments about the definition, classification, and therapeutic options of the conjunctival melanocytic tumors with many different suggestions. Conjunctival nevi are the most common melanocytic tumors and their risk of malignant transformation is less than 1%. Primary acquired melanosis (PAM) histopathologically includes various types of lesions from increased melanin pigmentation without melanocyte proliferation to melanoma in situ and is accepted as a clinical definition, so that a new classification is recommended which is based on more objective criteria than before. Although conjunctival melanoma is seen rarely, it is associated with a high mortality rate. Management of these tumors mainly involves surgery and adjuvant topical chemotherapy, cryotherapy, and radiation therapy that help improving the survival, however, new options are being investigated related to genetic and molecular researches. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Supplement 15-21)

Key Words: Conjunctiva, nevus, melanocytic, melanoma

Giriş

Konjonktival melanositik proliferasyonlar, bu bölgenin en sık görülen neoplastik oluşumlarıdır ve tüm konjonktiva neoplazilerinin %53'ünü oluştururlar.¹ Konjonktivanın melanositik tümörlerinde sınıflama, tanı, tedavi ve prognoz, son dekatta en çok tartışılan konulardan birisidir. Konjonktiva melanomları, tüm oküler malignitelerin %2'si ve tüm oküler melanomların %5'ini oluşturur.^{2,3} Konjonktivanın yassı hücreli kanserlerinden sonra 2. sıklıkta görülen malign tümördür. Nadir görülmesi, melanositik lezyonların tanımlanması ve sınıflandırılmasındaki terminolojik karışıklık gibi nedenlerle,

tedavisi konusunda da literatürde tam bir fikir birliği oluşturulamamıştır.

i. Konjonktivanın Melanositik Lezyonlarının Sınıflandırılması

Klinik, histolojik ve genetik özelliklerinin çeşitli ve karışık olması yanı sıra, geleneksel olarak benimsenmiş ancak tam olarak gerçeği yansıtmayan bazı terimlerin terk edilememesi, konjonktivanın melanositik lezyonlarının (KML) sınıflandırılmasında, bazı zorluklara sebep olur. Son yıllarda ileri sürülen birçok öneriden sonra, klinik sınıflama ve histopatolojik

sınıflama birbirinden ayrı olarak yapılmıştır.⁴ Klinik açıdan KML şu şekilde incelenebilir:

1. Konjenital

- Çil ve benekler (freckle, efelis)
- İrksal melanozis
- Oküler ve okülodermal melanositozis; Pigmentasyon episkleral/subkonjunktival olduğu için, mavi-gri görünümüyle diğer melanozis türlerinden kolayca ayırt edilebilir.

2. Akkiz

a) Primer: Nevüs, Primer Akkiz Melanozis (PAM) ve konjunktival melanom.

b) Sekonder; Lokal durumlar (bazı pigmentte papillom ve yassı hücreli karsinom türleri gibi), sistemik hastalıklar (Addison hastalığı ve okronozis gibi) ve ilaçlara bağlı pigmentasyonlar.

Başka bir açıdan ise, KML içerdiği histopatolojik tabloya göre şu şekilde sınıflandırılır:

1. Hipermelanozis; Proliferasyon olmaksızın sadece melanin artışı söz konusudur.

2. Konjunktival melanositik neoplazi

a) İntraepitelyal; Konjunktival melanositik intraepitelyal neoplazi (K-MİN)

b) Stromal; Nevüs (benign) ve invazif malign melanom.

Malign lezyonların erken tanınması ve tedavisi ne kadar önemli ise, benign lezyonların tanınması ve bu hastalarda gereksiz tedavi ve tıbbi müdahalelerden kaçınılması da önemlidir.

Konjunktiva Pigmentli Lezyonlarının Ayırıcı

Tanısı

A. Nevüs

Konjunktivanın en sık görülen pigmentli tümürüdür. Daha çok bulbar konjunktivada, değişken derecelerde pigmentasyon gösteren, hafif kabarık lezyonlardır. Biyomikroskopta ince şeffah kistik alanlar içerdiği gözlenir. Daha çok birinci ve ikinci dekatta ortaya çıkar ve puberte, gebelik gibi hormonal durumların ve UV ışınlarının etkisiyle lezyon boyutlarında ve pigment yoğunluğunda artış görülebilir. Adolosan yaşlarda, daha önceden bilinen bir nevüsün, aniden büyümesi veya koyulaşması nedeniyle polikliniklere başvuran hasta sayısı az değildir. Bunların bir kısmında konjunktival papiller reaksiyon eşlik eder ve biyopsi yapılanlarda lenfosit, plazma hücresi ve eozinofillerden oluşan yoğun bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu saptanmıştır.⁵

Histolojik olarak dar sitoplazmalı, küçük modifiye melanositlerden oluşan nevüs hücreleri konjunktivada kümeler oluştururlar. Deri nevusündekine benzer şekilde, lezyonun gelişim evresine göre, epitelyal bileşke yerinde (Junctional nevus), subepitelyal bölgede veya her iki alana uzanacak şekilde (Compound nevus) yerleşim gösterir. Histolojik olarak konjunktiva melanomundan ayıran özellikleri; lezyonun görece simetrik oluşu, epitele doğru pagetoid yayılım göstermemesi, mitoz yokluğu ve intrastromal olanlarda nevüs hücrelerinin matür olmasıdır. İmmünohistokimyasal yöntemler bu iki durumu

ayırmada yardımcıdır. Özellikle HMB-45 ile melanom diffüz olarak boyanırken, nevüste sadece yüzeyel kısım boya alır.⁵

Spitz nevüs ve mavi nevüs türleri, çok nadir de olsa konjunktivada görülebilir.

Konjunktiva nevusleri, %1'den az ihtimalle malign melanoma dönüşme riski taşır.⁵ Bu yüzden periyodik kontrol ve gözlem yeterlidir. Eğer büyüme, renk değişikliği ve besleyici damarların oluşması gibi şüpheli bulgular tespit edilirse, eksizyonel biyopsi gerekebilir. Palpebral konjunktiva ve forniks gibi atipik yerleşim göstermesi, biyopsi-eksizyon sonrası nüks emesi veya kornea periferini tutması da biyopsi endikasyonları arasında sayılabilir.

B. İrksal Melanozis

Genellikle esmer ırklarda, bilateral, perilimbal bölgede yoğunlaşan, düz pigmentli lekelerdir. Malign potansiyel taşımazlar.

C. Primer Akkiz Melanozis (PAM)

Daha önceleri prekanseröz melanozis olarak bilinen bu klinik tabloya 1980'de Dünya Sağlık Örgütü, Primer Akkiz Melanozis (PAM) terimini uygun görmüştür. Ancak günümüzde bu terimin histolojik bulgularla çok örtüşmediği düşünülmektedir. PAM olarak isimlendirilen durum, klinik olarak yetişkinlerde ortaya çıkan, başka herhangi bir oküler patoloji ile ilişki göstermeyen, tek taraflı, multifokal, düz, düzensiz, kahverengi pigmentasyon gösteren konjunktival lezyonları ifade eder. Histolojik olarak ise PAM, non-neoplastik lezyonlardan, in situ melanoma kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsar. Sadece klinik bulgulara bakılarak, lezyonun biyolojik davranışı ve neoplastik potansiyeli tahmin edilemez. Bu nedenle PAM terimi artık daha çok belli bir klinik bir tabloya karşılık olarak kullanılmaktadır. Yakın zamana kadar PAM, histopatolojik olarak atipi içeren ve içermeyen olmak üzere başlıca iki grup olarak sınıflandırılmaktaydı. Son yıllarda bu kavram devam etmekle birlikte, daha ayrıntılı ve objektif bir değerlendirme gerektiren başka bir sınıflama önerilmektedir. Domato ve Coupland'a⁶ göre PAM, şu iki farklı durumu kapsar.

1. Hipermelanozis; sadece konjunktiva melanositleri veya epitel hücre sitoplazmalarında melanin birikimi mevcuttur.

2. Konjunktiva melanositlerinin aktif proliferasyonu; PAM'ın bu tipi, Konjunktival Melanositik İntraepitelyal Neoplazi (K-MİN) olarak adlandırılmaktadır. Histolojik olarak aktif proliferasyon gösteren PAM lezyonları (K-MİN), melanositik proliferasyonun epiteldeki horizontal ve vertikal tutulum paterni, epiteloid morfoloji, hücreli atipi (nükleus/sitoplazma oranı, nükleolus varlığı) ve mitoz varlığının değerlendirilmesine göre 10 puan üzerinden skorlanır. Bu sisteme göre, K-MİN-0 hiçbir malignite bulgusu içermeyen lezyonları temsil eder ve melanozis olarak isimlendirilir. Bunlarda melanositik hiperplazi olmakla beraber, epitelin bazal tabakasında sınırlıdır ve sitolojik atipi göstermez. Derideki lentigo simpleks lezyonlarının analogudur. K-MİN-1 hafif atipi içeren, K-MİN-2 ve 3 orta şiddette atipi içeren, K-MİN-4 ise şiddetli atipi içeren PAM'ı temsil eder. K-MİN 5 ve 10 arası ise konjunktival melanoma in situ (KoM-in situ) olarak adlandırılır.

Atipi saptanmayan olguların, melanom gelişimi açısından risk taşımadıkları kabul edilse de, bunların atipi içeren PAM'a dönüşebileceğine dair görüşler mevcuttur.¹

PAM'ın ortalama görülme yaşı 56 (15-90) olarak bildirilmiştir. Tipik olarak beyaz ırkta görülür, tek taraflı ve melanositiktir. Ancak Afro-Amerikan, Hispanik ve Asyalılarda da görülebilir. Bilateral veya amelanotik olgular rapor edilmiştir. Kornea tutulumu olabilir. Genellikle düz, yamalar şeklinde ve multifokaldır. Epibulbar konjonktiva dışında, karunkül, palpebral ve forniks konjonktivasına da yerleşebilir. Pigmentasyon zamanla artıp azalabilir, hatta tamamen kaybolabilir. Bazen biyomikroskopik muayenede, pigmente alan etrafını çevreleyen daha soluk bir alan bulunabilir. PAM'lı hastalarda en önemli nokta; malign dönüşüm açısından hangi lezyonların şüpheli olduğunu anlamının histopatolojik incelemeden başka yolu olmamasıdır. Üç yüz on bir hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 10 yıllık izlemde, klinik muayene ile PAM tanısı alan hastaların %12'sinde, biyopsi sonucu PAM tanısı alanların %11'inde melanom gelişmiştir.⁷ Başka bir çalışmada ise melanom gelişme oranı %32 olarak verilmiştir.⁸

PAM/K-MİN lezyonları, melanom gelişimini engellemek amacıyla tedavi edilir. Literatürde bu konuda çok çeşitli yaklaşımlar önerilmektedir. Atipi içermeyen PAM lezyonları (hipermelanozis ve K-MİN-0), malignite potansiyeli taşımadıkları için, eksizyon yerine periyodik kontrol yeterlidir. PAM'da lezyonlar ne kadar yaygınsa malignleşme ihtimali o kadar yüksektir.^{5,7} Bu nedenle yaygın ve büyüme gösteren lezyonlar veya biyopsi ile atipi saptanan lezyonlar tedavi edilmelidir. Özellikle forniks ve palpebral konjonktivadaki lezyonlar daha dikkatle takip edilmelidir. Başlıca tedavi seçenekleri, eksizyon ve adjuvan kriyoterapi veya topikal kemoterapi ajanlarıdır (5 florourasil, mitomisin-C, interferon alfa 2B). Topikal kemoterapi, giderek daha çok tercih edilir olmuştur.

D. Konjonktiva Melanom (KoM)

Beyaz ırkta bir milyonda 0,2-0,3 oranında ve beyaz ırk dışında daha nadir görülür. Koroid melanomundan 40 kez, cilt melanomundan 500 kez daha seyrek görülür. Nadir bir hastalık olmakla beraber, nispeten yüksek bir mortalite riski taşır.^{9,10} Özellikle ABD ve Finlandiya'da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, son yıllarda görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir. Bu artıştan UV ışınlarının sorumlu olduğunu iddia eden yayınlara olmakla birlikte, başka bazı çalışmalarda, UV ışınlarının neden olduğu N-ras mutasyonuna KoM'da rastlanmamıştır.¹¹

Konjonktiva melanomlarının %70'i PAM'dan (Resim 1), %25'i nevüsten, geri kalan az bir kısmı da novo olarak gelişir.^{2,3,7,8,12,13} Median görülme yaşı 60 civarında olup, çocuklarda çok nadirdir. Plika ve karunkül dahil, konjonktivanın her yerinde görülebilir ancak en sık perilimbal bölgeden gelişir. Genellikle soliter, bazen de multifokal olabilir. Multifokal lezyonların çoğunluğu PAM zemininde gelişenlerdir (Resim 2). Pigmentli veya %30 oranında amelanotik olabilir. Nüks lezyonlarda amelanotik olma oranı daha yüksektir.^{5,14} Melanom lezyonlarında %50 oranında K-MİN ile birliktelik saptanmıştır.⁶

Klinik olarak soliter melanomlar pigmentli veya pigmentsiz vasküler bir lezyon olarak ortaya çıkar. Palpebral konjonktivada substantia propria alttaki dokulara sıkıca yapışık olduğu için, bu bölgenin lezyonları epibulbar alanla kıyaslandığında çok daha kısa zamanda ve daha az kalınlıkta iken derin invazyon yapma

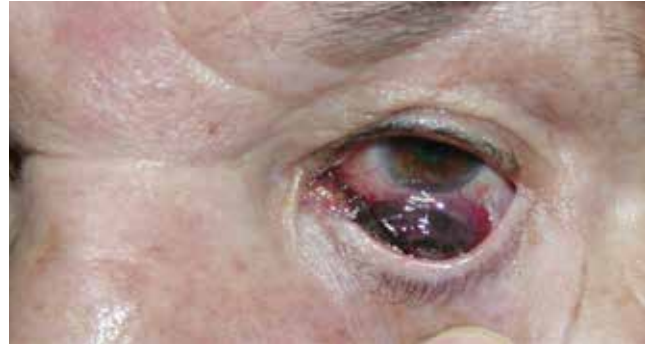
kapasitesine sahiptir. Bu nedenle melanomun yerleşim yeri, prognozu önemli derecede etkileyen bir faktördür.

Limbus yerleşimli melanomlar korneal tutulumuna yol açmakla birlikte, derin invazyon riskine karşı Bowman tabakası uzun süre bariyer fonksiyonu gösterir. İleri dönemlerde, cilt, orbita, nazolakrimal kanal ve sinüslere kadar yayılabilir. Göz içi yayılım oldukça nadirdir ve genellikle tekrarlayan yetersiz tedaviler sonrasında gelişir.

Histopatoloji

Histopatolojik olarak, atipik melanositlerin epitel bazal membranını penetre ederek subepitelyal alana ilerlemesi konjonktival melanomun invazif döneme geçtiğine işaret eder. Tümör hücreleri genellikle epiteloïd yapıda olmakla birlikte, subepitelyal alana invazyon gösteren kısımda, küçük, polihedral, spindle hatta bazen balon hücre morfolojisinde hücreler saptanır.^{1,5} Malign hücreler arasında karışık olarak lenfositler yerleşmiştir. Patolojik inceleme raporunda, invazyon derinliği, eksizyon sınırlarının durumu ve melanom komşuluğundaki K-MİN/PAM-atipi varlığının mutlaka belirtilmesi gereklidir. Komşuluk eden K-MİN alanının saptanması tecrübe gerektirir, çünkü bu lezyonların amelanotik olması, dokunun frajil olması, bazen yoğun inflamasyon bulguları ile birlikte olması gibi zorluklar içerir. Böyle durumlarda, melanositik bir marker olan melan-A kullanılması önerilmektedir.

Tümör derinliğinin doğru olarak belirlenebilmesi için, histolojik kesitlerin epitele dik olarak yapılması önemlidir. Bunun için, cerrahın çıkardığı dokuyu travmatize etmeden ve düzgün bir şekilde uygun bir kağıt üzerine yayması gerekir.



Resim 1. PAM zemininde gelişen, forniks ve palpebral konjonktivadan köken alan nodüler melanom



Resim 2. Otuz yaşında PAM'li olguda, üst kapak konjonktivasında, ekstralimbal bulbar ve limbal konjonktiva üzerinde multiple, bazıları amelanotik melanom lezyonları

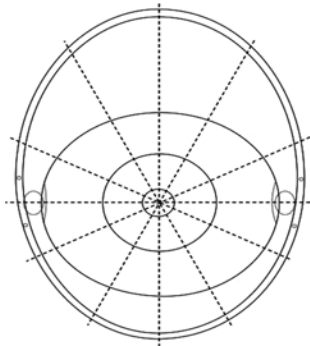
Konjonktiva tümörlerinde, doğru verilerin elde edilmesinde en çok titizlik gerektiren aşamalardan biri, biyopsi veya eksizyon ile elde edilen dokunun düzgün şekilde işaretlenmesi, taşınması ve histopatolojik incelemenin uygun şekilde yapılmasıdır. KoM hastalarına yaklaşımda elbette ki klinisyenler kadar patolojik incelemeleri yapan ekibin de önemi büyüktür. Histopatolojik yöntemlerdeki gelişmelerin de bu alanda önemli katkıları vardır. İmmünohistokimya, melanositik tümörlerin tanı ve ayırıcı tanısında önemlidir. HMB-45, melan-A ve MITF antijeni, benign veya malign melanositik lezyonların belirlenmesinde, özellikle pigmente yassı hücreli karsinomun melanomdan ayırımında ve amelanotik melanomlarda intraepitelyal uzanım alanını belirlemede yardımcıdır. Ki-67, tümör proliferasyon oranını belirleyen bu nedenle nevüs-melanom ayırımında kullanılan bir boyadır. Melan-A ise tüm melanositik tümörlerde sınırların belirlenmesinde, K-MİN skorlanmasında, özellikle amelanotik lezyonlarda veya yoğun inflamasyon nedeniyle bulguların zor seçildiği olgularda yararlıdır.⁵

Nevüs- melanoma ayırımı bazen doku örneğinin çok küçük olması veya uygun hazırlanmaması, tanjansiyel kesit alınması gibi teknik sebeplerle, bazen de atipik klinik ve histolojik özellikler taşınması nedeniyle zorluk göstererek, tanı hatalarıyla sonuçlanabilir. Son yıllarda bu tür problemlilerde FISH (fluorescence in situ hybridisation) ile melanomda görülen kromozomal aberasyonları hedefleyerek tanısal katkı sağlamakla ilgili çalışmalar umut vericidir.¹⁵

ii. Tedavi

Nevüs, PAM, K-MİN ve KoM'ların tedavisinde çok önemli bazı noktalara dikkat etmek gerekir. Malignite açısından kuvvetli şüphe oluşturan lezyonlarda mutlaka, histopatolojik olarak atipik hücre varlığı veya melanoma dönüşümün açıklığa kavuşturulması için biyopsi şarttır. Çoğu merkezde, tanı amaçlı da olsa yayılımı engellemek açısından eksizyonel biyopsi yapılmaktadır. Yaygın, çok odaklı veya nüks lezyonlar için haritalama biyopsisi tedavi ve izlemede yararlı olur.⁴

Şekilde Domato ve ark.'nın^{16,17} konjonktival malign tümörlerin tedavi ve izleminde kullandıkları konjonktival



Resim 3. Damoto ve ark. tarafından standart olarak kullanılan konjonktival diagram. Bu şemada, konjonktiva merkezden periferine doğru tek bir düzlem üzerinde limbus, bulbar konjonktiva, forniks, tarsal konjonktiva, kapak kenarı olarak sıralanır, karünlü ve plika semilunaris işaretlenir ve tüm konjonktiva yüzeyi kadranlara ayrılır

diyagram görülmektedir (Resim 3). Bu şema kullanılarak, limbus, bulbar konjonktiva, forniks, tarsal konjonktiva, karünlü ve kapak kenarı üzerinde lezyonun yerleşimi işaretlenir. Şema, bazı karışıklıklara meydan vermemek, klinik ve tedavi sonuçları hakkında daha ayrıntılı veri toplayabilmek amacıyla birçok oküler onkoloji merkezinde standart olarak kullanılmaktadır.

Cerrahi eksizyon, tüm konjonktival malign tümörlerde yaygın olarak tercih edilen 'no touch' tekniği ile yapılmalıdır. Önce eksizyon sınırları işaretlenerek, tercihen hemorajiyi azaltmak için bipolar koter kullanılarak belirlenir. Eksizyon sınırları klinik olarak görünen sınırların en az 2 mm dışından geçecek şekilde planlanmalıdır. Korneaya uzanan kısım alkol uygulaması sonrası kolayca debride edilir. Alkol kullanmadan mekanik olarak korneal dokuyu kazımaya çalışmak, bariyer görevi yapan Bowman tabakasına zarar verebilir. Tümör dokusu, makasla, dokunmadan eksize edilirken, hemostaz yardımı ile ve dokuları görerek çalışılmalıdır. Episkleraya yapışık melanomlarda, sklerada tümör kalıntısı bırakmamak amacıyla, yüzeysel lameller sklerektomi veya alkol episklerektomi veya skleraya kriyo uygulaması yapılmalıdır. Ancak Domato ve ark. kötü skarlaşmaya yol açması, skar üzerinde rekürens gelişimi ve intraoküler infiltrasyon riskini artırması nedeniyle sklerektomi yerine histolojik incelemede bütün cerrahi sınırlar temiz bulunsa bile, olası bir hata ihtimaline karşılık, kalan hücreleri temizlemek amacıyla tüm hastalarda adjuvan plak uyguladıklarını bildirmişlerdir. Forniks ve konjonktivada yerleşen tümörlerde ise, proton beam radyoterapi uygulamaktadırlar.^{16,17} Ancak, postoperatif adjuvan radyasyon uygulanamayacak olan hastalarda, derin cerrahi sınırı oluşturan skleral yüzeyin temizlenmesi gerekir.

Eğer geniş eksizyona rağmen, cerrahi sınırlarda tümör saptanırsa, postoperatif adjuvan tedavi gerekir. Bu, kriyoterapi, plak veya eksternal radyoterapi ve topikal kemoterapi şeklinde olabilir.

Kriyoterapi en eski yöntemlerden olup, çoğu merkezde cerrahi sınırların durumuna bakılmaksızın, nüksü önlemek için standart olarak uygulanmaktadır.^{11,14} Eksizyon sonrası kalan konjonktiva kenarlarına çift dondurma-çözme yöntemi ile kriyo uygulanır.

Domato ve ark.⁴ adjuvan tedavi olarak kriyoterapi yanı sıra plak brakiterapi uygulamakta, bu amaçla, 1 mm derinlikte 100 Gy radyasyon uygulayan 15 mm lik rutenyum plaklarını kullanmaktadırlar.

Topikal kemoterapi; mitomisin C, primer veya postoperatif adjuvan tedavide, PAM'da ve melanom eksizyonu sonrası cerrahi sınırlarda tümör tespit edilen olgularda, etkili olduğu kanıtlanmış olmakla birlikte, bu durum sadece epitele sınırlı olgularda geçerlidir. Mitomisin C epitel altında kalan tümör hücrelerine etkisizdir.^{11,18} Wilson ve ark. inceledikleri tüm PAM ve KoM dokularında, mitomisinin biyoaktivasyonunda rol oynayan NADPH:quinone oxidoreductase (NQO1) enzimini az ya da çok değişken miktarlarda saptamışlar ve mitomisin etkinliğinin, bu nedenle olgular arasında farklılık gösterdiğini bildirmişlerdir.^{5,19} Mitomisinin yan etkilerinin çokluğundan dolayı, başka kimyasal ajanlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir. İnterferon alfa-2b, topikal veya subkonjonktival kullanımı sonrası nüksleri

azaltmakta etkili bulunan, daha az yan etki bildirilen bir ajandır,¹¹ ancak bu görüşü destekleyen yeterli çalışma yoktur.

Eksizyon sonrasında yapılacak rekonstrüksiyon sırasında iatrojenik yayılıma engel olmak için aynı cerrahi aletler kullanılmamalıdır. Konjonktivadaki defekt, büyüklüğüne göre primer kapama, konjonktiva greft ve flepleri veya amniyon zar yardımı ile kapatılır.

Lokal eksizyonun yeterli olmadığı, orbita invazyonu olan büyük melanomlarda egzantaryasyon gereklidir.^{20,21} Duruma göre postoperatif adjuvan tedavi eklenebilir. Ancak Paridaens²² KoM'da egzantaryasyonun sadece palyatif amaçlı olup, yaşam süresini etkilemediğini belirtmektedir.

Konjonktiva melanomu öyküsü olan bir hastada, takip sırasında PAM gelişimi saptanırsa, vakit kaybetmeden tedavi edilmelidir.

iii. Prognoz

Lezyonun lokalizasyonu, prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri olup, forniks, karüncül, plika semilunaris ve kapak kenarındaki lezyonlarda prognoz daha kötüdür. Bu grup hastalarda lokal nüks oranı olarak %50'nin üzerinde rakamlar bildirilmektedir.^{23,24} Lokal yineleme riskini artıran başlıca faktörler şunlardır; çok odaklı melanom, ekstralimbal yerleşim, cerrahi sınırların temiz olmaması, adjuvan tedavi uygulanmaması.^{5,20} Damato ve ark.⁴ cerrahi sınırları temiz olan olgularda bile, standart olarak uyguladıkları plak radyoterapi sayesinde bu oranı önemli ölçüde düşürdüklerini iddia etmektedirler. Ayrıca Shields ve ark.²⁵ da novo olarak gelişen KoM'ların, nevüs ve PAM zemininde gelişenlere göre çok daha kötü prognozlu olduklarını bildirmişlerdir.

Histopatolojik olarak kötü prognoz kriterleri; yüksek mitoz oranı, epitelooid hücre varlığı, yaygın intraepitelyal tutulum, ekstrasvasküler matriks paterni, lenfatik invazyon/mikrovasküler densite oranı, lenfositik/makrofaj infiltrasyonu ve yüzey ülserasyonudur.^{11,20,26} Heindle ve ark.²⁷ ise, 2011'de yayınladıkları çalışmalarında, tümör dokusu içindeki lenfatik damar proliferasyonu şiddetinin, lokal rekürrens, lenfatik ve metastatik yayılım açısından risk faktörü oluşturduğunu belirtmektedirler.

Metastaz oluşumu için belirlenen risk faktörleri; rekürrens hastalık, bulbar konjonktiva dışı tutulum, de novo gelişim, medial yerleşim (karüncül, plika ve medial konjonktiva) ve tümör kalınlığının 2 mm'den fazla olmasıdır. Hastaların %20-%30'unda metastaz gelişimi bildirilmiştir.^{20,22-24,28}

Metastatik olguların %45-%60'ında ilk olarak rejyonel lenf nodu tutulumu görülür. Metastazlar en sık, akciğer, beyin karaciğer deri kemik ve gastrointestinal sistemde görülür. Mortalite oranı tüm KoM'larda 5 yıl için %12-%14, 10 yıl için %30 olarak verilmektedir.^{2,13,23}

Klinik olarak KoM evrenmesi, 2010 yılında, American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve International Union Against Cancer (UICC) tarafından geliştirilen TNM sisteminin 7. sürümünde yeniden düzenlenmiştir.²⁹ Buna göre KoM'ların evrelendirilmesi Tablo 1'deki gibidir.

iii. Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

Oküler adneksiyel kanserlerde son dekatta SLNB konusunda son derece önemli çalışmalar yapılmıştır.^{28,30} SLNB, klinik olarak saptanamayan subklinik-mikroskopik lenf nodu mikrometastazlarını tespit etmek için kullanılan, nispeten düşük riskli, minimal invazif bir yöntemdir. Kapak ve konjonktivadaki tümörlerin genellikle sistemik dolaşıma geçmeden önce lenfatik sisteme açılması ve lenf metastazı yapması temeline dayanır. Eğer SLN temizse, diğer nodlara veya uzak organlara metastaz riski düşük olacaktır. KoM'da metastaz oluşumunda %41-%63 hastada ilk metastazın bölgesel lenf nodlarına olmasından dolayı SLNB, bu metastazların erken yakalanmasını sağlayan bir yöntemdir. Klasik olarak, konjonktivanın medial kısımlarının submandibular, lateral kesiminin preauriküler lenf nodlarına drene olduğu bilinirken, son yıllarda, lenf sisteminin bundan daha karmaşık bir yapıya sahip olduğu ve varyasyon gösterdiği anlaşılmıştır.³ KoM, başlıca preauriküler, submandibular ve servikal lenf nodlarına metastaz yapar. Tümör bölgesindeki lenfatik drenajın ilk ulaştığı lenf nodülünü yani sentinel lenf nodunu saptamak için tümör etrafındaki dokuya radyoaktif olarak işaretlenmiş bir madde

Tablo 1. AJCC nin 2010-7. sürümüne göre konjonktiva melanomlarında TNM evrelendirmesi

Primer Tümör (T)	
T0	Tümör yok
T(is)	in situ KoM
T1	bulbar konjonktivada KoM
T1a	<1 kadran
T1b	>1, <2 kadran
T1c	>2, <3 kadran
T1d	>3 kadran
T2	palpebral konjonktiva, forniks ve/veya karüncülde KoM
T2a	<1 kadran, karüncül tutulumu yok
T2b	>1 kadran, karüncül tutulumu yok
T2c	<1 kadran, karüncül tutulumu var
T2d	>1 kadran, karüncül tutulumu var
T3	Lokal invazyon gösteren KoM
T3a	Göz küresi
T3b	Kapaklar
T3c	Orbita
T3d	Paranasal sinus
T4	İntrakraniyal invazyon
Rejyonel Lenf Nodu (N)	
N0a	Lenf nod metastazı yok (biyopsi ile)
N0b	Lenf nod metastazı yok (biyopsi yapılmamış)
N1	Lenf nod metastazı var
Uzak Metastaz (M)	
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

enjeksiyonu yapılır ve gama prob yardımı ile belli bir oranda radyoaktivite artışı gösteren sentinel nod, cerrahi olarak çıkarılır ve histopatolojik analize gönderilerek metastatik tutulum olup olmadığı değerlendirilir. SLNB düşünülen hastalarda preoperatif lenfosintigrafi ile veya PET /CT ile lenfatik drenaj yollarının belirlenmesi hem yalancı negatiflik riskini azaltır hem de olası bir bölgesel lenf adenektomi için rehberlik eder.

SLNB sonucu elde edilen veriler, evrelendirme aşamasında, prognozu tahmin etmede, ayrıca tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde yol göstericidir. Lenf mikrometastazı olup olmaması, AJCC'nin önerdiği TNM evrelendirmesini etkiler. SLN metastazı belirlenen hastalarda adjuvan cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya son yıllarda metastatik hastalar için geliştirilen BRAF mutasyonu ile ilgili tedaviler gündeme gelebilir. Kısaca, SLNB bazı olgularda gereksiz aşırı tedaviyi, bazı olgularda da yetersiz tedaviyi önlemede yardımcıdır.

SLNB endikasyonu; metastaz açısından yüksek risk taşıyan hastalardır. Ancak KoM'da bu endikasyonu belirleyen risk faktörleri ve SLNB'nin hayatta kalım oranını artırıcı etkisi, henüz tartışılma aşamasındadır. Limbus dışı yerleşim, 2 mm'den kalın tümörler, histolojik ülserasyon varlığı ve bir mikroskopik büyütme alanında birden fazla mitoz görülmesi KoM için lenfatik metastaz riskini artıran başlıca faktörler olup, SLNB daha çok bu olgulara uygulanmaktadır.^{26,28,30}

Negatif SLNB sonucuna rağmen, takip sırasında hastada metastaz oluşması, yalancı negatiflik olarak değerlendirilir. Pfeiffer ve Esmali, SLNB'de öğrenme eğrisi nedeniyle yalancı negatiflik oranının giderek azaldığını ve son 8 yılda hiç yalancı negatif sonuçla karşılaşmadıklarını bildirmektedir.³⁰ Yalancı negatif sonuca yol açan diğer nedenler de; çok sayıda cerrahi geçirmiş hastalarda lenfatik drenaj yollarında değişiklik ve kollateral gelişimi nedeniyle değerlendirmenin zorlaşması ve lenfatik sistemi atlayarak direkt uzak metastaz gelişen hastaların varlığıdır.

iiii. Genetik Çalışmalar ve Yeni Tedavi Arayışları

Konjonktivanın melanositik tümörlerinin tedavi seçenekleri hakkında pek çok klinik ve laboratuvar çalışma olmasına rağmen, ideal tedavi arayışları sürmektedir. Umut vadeden alanlardan biri, mukozal melanomlarda onkojenlere yönelik tedavi araştırmalarıdır. Mukozal melanomlara özgü moleküler temellerin ve genetik faktörlerin anlaşılması ile, mutasyona uğramış sinyal transdüksiyon moleküllerini hedef alan veya onkojenik mutasyonların etkisini nötralize eden tedavi seçenekleri arayışı sürmektedir.

KoM'da, cilt melanomlarına göre daha düşük oranlarda olsa da, BRAF (7q34) geninde mutasyon saptanmıştır.^{31,32} Bu gen sinyal transdüksiyonu ile ilgili MAPK (mitogen activated protein kinase) yolağındaki serin/treonin kinaz enzimini kodlar. Lake ve ark., multiplex ligation dependant probe amplification (MLPA) yöntemi ile primer ve metastatik KoM'lu hastaların %50'sinde BRAF V600E mutasyonu saptanmıştır.^{31,33} V600E BRAF mutasyonu taşıyan metastatik cilt melanomlu hastalarda kullanılan Vemurafenib'in KoM'lu hastalarda kullanımı ile ilgili

çalışmalar sürmektedir. KoM'da BRAF dışında daha birçok gende mutasyon, amplifikasyon ve delesyon belirlenmiş olup, bu genetik anormalliklerin sıklığı ve anlamı üzerindeki çalışmalar sürmektedir.

Kaynaklar

1. Zembowicz A, Mandal RV, Choopong P. Melanocytic lesions of the conjunctiva. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:1785-92.
2. Seregard S. Conjunctival melanoma. Surv ophthalmol 1998; 42:321-50.
3. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. Cancer Control. 2004;11:310-6.
4. Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. Eye (Lond). 2013;27:142-52.
5. Harooni H, Schoenfield LR, Singh AD. Current appraisal of conjunctival melanocytic tumors: classification and treatment. Future Oncol. 2011;7:435-46.
6. Damato B, Coupland SE. Conjunctival melanoma and melanosis: a reappraisal of terminology, classification and staging. Clin Experiment Ophthalmol. 2008;36:786-95.
7. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: experiences with 311 eyes. Trans Am Ophthalmol Soc. 2007; 105:61-71.
8. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Primary acquired melanosis of the conjunctiva. Hum Pathol. 1985; 6:129-135.
9. Kujala E, Tuomaala S, Eskelin S, Kivelä T. Mortality after uveal and conjunctival melanoma: which tumour is more deadly? Acta Ophthalmol. 2009;87:149-53.
10. Isager P, Engholm G, Overgaard J, Storm H. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark 1943-97: observed and relative survival of patients followed through 2002. Ophthalmic Epidemiol. 2006;13:85-96.
11. Conjunctival melanoma: pitfalls and dilemmas in management. Shildkrot Y, Wilson MW. Curr Opin Ophthalmol. 2010;21:380-6
12. Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. Ophthalmology. 1989;96:147-66.
13. Kurli M, Finger PT. Melanocytic conjunctival tumors. Ophthalmol Clin North Am. 2005;18:15-24.
14. Shields CL. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:471-92.
15. Mudhar HS, Smith K, Talley P, Whitworth A, Atkey N, Rennie IG. Fluorescence in situ hybridisation (FISH) in histologically challenging conjunctival melanocytic lesions. Br J Ophthalmol. 2013; 97:40-6.
16. Damato B, Coupland SE. An audit of conjunctival melanoma treatment in Liverpool. Eye (Lond). 2009;23:801-9.
17. Damato B, Coupland SE. Management of conjunctival melanoma. Expert Rev Anticancer Ther. 2009;9:1227-39.
18. Soysal HG, Yazar Z. Konjonktiva yüzeysel malign tümörlerinin tedavisinde postoperatif topikal mitomisin C'nin etkinliği. Turk J Ophthalmol. 2008; 8: 464-7.
19. Wilson MW, Scheltonka LP, Siegel D, Meiningner A, Ross D: Immunohistochemical localization of NAD(P)H:quinone oxidoreductase in conjunctival melanomas and primary acquired melanosis. Curr. Eye Res. 22(5), 348-352 (2001).
20. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, Lally B. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. Arch Ophthalmol. 2000; 118(11):1497-507
21. Soysal HG, Ardic F. Malignant conjunctival tumors invading the orbit. Ophthalmologica 2008; 222(5): 338-43
22. Paridaens AD, McCartney AC, Minassian DC, Hungerford JL. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. Br J Ophthalmol. 1994;78:520-8.
23. Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJ, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46:75-82.

24. Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, Bader E, Bornfeld N, Steuhl KP. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:163-7.
25. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash SA, Lally SE, Shields JA. American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012; 28:313-23.
26. Tuomaala S, Toivonen P, Al-Jamal R, Kivelä T. Prognostic significance of histopathology of primary conjunctival melanoma in Caucasians. *Curr Eye Res.* 2007;32:939-52.
27. Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Adler W, Bosch JJ, Holbach LM, Naumann GO, Kruse FE, Cursiefen C. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:7074-83.
28. Tuomaala S, Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology.* 2004;111:816-21.
29. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (eds). Malignant melanoma of the conjunctiva In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th edition Springer New York, NY, 2010;539-46.
30. Pfeiffer ML, Savar A, Esmaeli B. Sentinel lymph node biopsy for eyelid and conjunctival tumors: what have we learned in the past decade? *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2013;29:57-62.
31. Lake SL, Jmor F, Dopierala J, Taktak AE, Coupland SE, Damato BE. Multiplex ligation-dependent probe amplification of conjunctival melanoma reveals common BRAF V600E gene mutation and gene copy number changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;29;52:5598-604.
32. Pópulo H, Soares P, Rocha AS, Silva P, Lopes JM. Evaluation of the mTOR pathway in ocular (uvea and conjunctiva) melanoma. *Melanoma Res.* 2010;20:107-17.
33. Chapman PB, Hauschild A, Robert C et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507-16.