

Konjonktivanın Pigmentli Melanositik Lezyonları

A. Hakan Durukan (*), Mükerrerrem Sefalı (**)

ÖZET

Konjonktiva pigmentasyonun bir çok nedeni vardır ve bu nedenlerin ayırıcı tanısında halen oftalmoloji literatüründe tartışma mevcuttur. Bu lezyonlarda tedavi yaklaşımı doğru tanı konulmasına bağlıdır. Konjonktivanın benign melanositik lezyonlarının çoğu, klinik ve histolojik olarak melanomu ve malign potansiyeli olan birincil edinsel melanositi taklit ederler. Böylece hastaya yaklaşımda birçok yanlışlıklar ortaya çıkabilmektedir. Bu makalede konjonktivanın yaygın pigmentli melanositik lezyonlarının klinik bulgu, ayırıcı tanı, takip ve tedavi açısından son yıllardaki gelişmeler incelenerek özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konjonktivanın pigmentli melanositik lezyonları, konjonktiva nevüsleri, konjonktiva melanomu

SUMMARY

Conjunctival Pigmented Melanocytic Lesions

There are many causes of conjunctival pigmentation. Confusion still exists in the differential diagnosis of these causes in the ophthalmology literature. The therapeutic approach to these lesions depends on the correct diagnosis. Many of the benign conjunctival pigmented lesions mimic melanoma and primary acquired melanosis that has malign potential. Thus, there may be many errors in the evaluation of the patients. In this article, the clinical features, differential diagnosis, follow up, and treatment of the conjunctival pigmented lesions is summarized by reviewing the recent developments.

Key Words: Conjunctival pigmented melanocytic lesions, conjunctival nevi, conjunctival melanoma

GİRİŞ

Konjonktivanın pigmentli lezyonlarıyla ilgili olarak son yıllarda pek çok araştırma yapılmasına rağmen (1-12), lezyonların histopatolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Konjonktiva veya skleranın pigmentli lezyonları melanositik veya başka nedenlere bağlı olabilirler (1). Melanositik lezyonlar üç tip melanositten kaynaklanırlar (2): dentritik melanositler, nevüs hücreleri ve fusiform melanositler.

Dentritik intraepitelyal melanositler bazal epitel hücreleri arasında yer alırlar. Benign epitelyal melanosis, birincil ve ikincil edinsel melanosit bu hücrelerden oluşurlar.

Nevüs hücreleri ovaldir ve epitelyal-subepitelyal birleşkede nevüsleri oluştururlar. Konjonktival nevüsler (junctional, compound ve subepitelyal) bu hücrelerden oluşurlar.

Fusiform melanositler derin mezenşimal veya subepitelyal dokuda bulunurlar. Klinik olarak doğumsal

(*) Yrd. Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Göz Hast. Anabilim Dalı

(**) Yrd. Doç. Dr., Gülhane Askeri Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

okülodermal melanosis, melanosis oculi, mavi nevüs ve pigmente episkleral noktalara neden olurlar.

AYIRICI TANI

Pigmente lezyonlara çeşitli klinik durumlarda rastlanabilir. Bu lezyonlar şu şekilde sınıflandırılabilir (1): doğumsal melanosis, nevüsler, edinsel melanosis, konjunktiva melanomu (Tablo 1).

Tablo 1. Melanositik Konjunktival Lezyonlar

Doğumsal Melanosis
Konjunktivanın benign epiteliyal melanosisi
Subepiteliyal lezyonlar
Melanosis okuli *
Okülodermal melanosis (Ota nevüsü *)
Pigmente episkleral nokta
Nevüsler
İntraepiteliyal (junctional) *
Subepiteliyal
Compound *
İğ şeklinde epitelioid ("juvenil melanoma")
Mavi nevüs
Edinsel Epiteliyal Melanosis
Birincil edinsel melanosis *
İkincil edinsel melanosis (bilateral)
Konjunktiva Melanomu *
Nevüslerden, edinsel melanosisden veya başka bir lezyon olmaksızın
Metastatik veya koroid melanomunun göz dışına çıkışı

**Malign potansiyel*

Doğumsal Melanosis:

Benign epiteliyal melanosis, konjunktiva epitelinin düz, kahverengi pigmentasyonudur. Bu pigmentasyon "ten rengiyle ilişkili pigmentasyon" olarak da isimlendirilir (3). Siyahlarda ve koyu renkli kişilerde yaygındır. Genellikle iki taraflı, damarsız ve genişleme göstermeyen bir lezyondur. Histolojik olarak epitelin bazal tabakasında artmış pigmentasyon ve melanositler mevcuttur. Esas olarak dendritik melanositlerin bir lezyonudur.

Melanosis okuli, episkleranın difüz veya lokalize, tek taraflı, düzensiz sınırlı pigmentasyonudur (4). Sıklıkla iris ve koroidde de tek taraflı pigment artışı vardır. Konjunktivada pigment artışı yoktur. Siyahlarda ve doğulularda daha yaygındır. Histopatolojik olarak uveal, skleral ve episkleral melanositlerde sayı ve büyüklük olarak difüz bir artışla karakterizedir. Bu melanositlerin derinliğine bağlı olarak, episkleranın rengi mavi, gri veya kahverengidir.

Okülodermal melanosis (Ota nevüsü) melanosis okuli ile birlikte aynı taraf perioküler deride (göz kapakları dahil) pigment artışıdır (4). Periorbital doku kahverengi, gri veya mavimsi olabilir. Göz yüzeyi koyu gri veya mavidir. Hem melanosis okuli, hem de okülodermal melanosisde pigment konjunktivadan derindedir (episklere) ve konjunktivayla hareket etmez. Genelde tek taraflı (nadiren iki gözde olabilir) ve en sıklıkla siyahlarda ve doğulularda görülür. Melanosis okuli veya Ota nevüsü bulunan hastalar, uveal melanom veya bir primer orbital melanom gelişimi yönünden risk taşırlar, konjunktival melanoma gelişimi bildirilmemiştir. Bu pigmentasyona fusiform melanositler yol açarlar.

Pigmente episkleral nokta Axenfeld sinir düğümü olarak da isimlendirilir. Göz duvarını perfor eden intraskleral bir sinir düğümünü ifade eder. Gözün iç tabakalarındaki normal koroidal pigment sinir boyunca göç eder ve episkleral mesafede pigment birikimine yol açar.

Konjunktiva Nevüsleri:

Melanositik nevüsler konjunktivanın hamartomatöz lezyonlarıdır. Doğumsal olabilirler veya hayatın ilk yılı içinde ortaya çıkabilirler. Limbus, kapak kenarı, karünkül, plika semilunaris veya daha az sıklıkla tarsal konjunktiva veya fornikte izlenirler (3). Fokal veya difüz olabilirler, fakat karakteristik olarak multifokal değildirler ve korneaya yayılmazlar. Çoğu düz ve sınırlı olmalarına rağmen konjunktivada hafif ya da orta derecede kalınlaşma oluşturabilirler. Limbus haricinde konjunktiva üzerinde serbestçe hareket ederler. Episklere veya skleraya yapışıklık melanomu düşündürür.

Puberteden önce konjunktiva nevüsleri hafif pigmentedirler. Puberte boyunca, gebelikte, hormon kullanımında veya güneşe maruz kalmayla pigmentasyon derecesi artar ve nevüste büyüme gözlenir. Muhtemelen tüm nevüslerin bir büyüme fazı vardır. Daha sonra olgunlaşma ve durağan faz izlenir. Nevüslerin %30'u pigmente olmasalar da, genellikle kahverengidirler. Siyahlarda, bütün nevüsler pigmente olmaya eğilimlidir. Bununla beraber bu hastalarda konjunktival melanom oldukça seyrekir. Nevüslerin % 50'sinde çok sayıda epitel inklüzyon kistleri bulunur.

Konjunktiva nevüslerinin beş tipi mevcuttur: junctional, compound, subepiteliyal, mavi ve iğ şeklinde epitelioid nevüs (5). Konjunktiva nevüsleri muhtemelen konjunktiva epitelinin bazal tabakasına sınırlı *junctional nevüsler* olarak köken alırlar. Nevüslerin çeşitli tipleri (örneğin junctional, compound ve subepiteliyal) muhtemelen farklı lezyonlar değildirler. Daha çok matürasyon ve proliferasyonda farklı aşamalarındaki lezyonlardır (2).

İntraepitelial junctional kümelenme döneminden kısa bir süre sonra, nevüs hücreleri yüzeysel substantia propriaya ilerlerler (6). Sıklıkla yüzeysel yassı epitel ve goblet hücrelerini beraberlerinde sürüklerler. Böylece lezyon klinik olarak kalınlaşır. *Compound nevüs*, epitelial stromal birleşkedeki ve subepitelial dokudaki nevüs hücrelerinden oluşur. Sıklıkla, bu nevüslerde konjonktiva epiteliiyle çevrelenmiş ve mukus sekrete eden goblet hücreleri içeren psödokistler bulunur. *İğ şeklinde epiteloid nevüs*, compound nevüsün bir tipidir. Bu nevüs sık mitoz gösteren büyük epiteloid hücrelerden oluşur. Histopatolojik görünümü malign bir lezyonu düşündürse de, çocukluk çağında izlenirler ve karakteristik olarak benign bir seyir izlerler.

Subepitelial nevüs, tamamen substantia propriada olan hücre yığınlarından oluşur. Compound nevüs gibi, klinik olarak genellikle yükseklik oluşturan bir nevüstür (6).

Çocuklarda konjonktiva nevüslü 50 olguluk bir seride nevüslerin %72'si compound, %3.5'u subepitelial ve %12'si junctional nevüs olarak tespit edilmiştir (7). Erişkinlerdeki konjonktival nevüslerle ilgili diğer bir seride, nevüslerin %77'si compound, %15'i subepitelial ve %2'si junctional nevüs olarak tespit edilmiştir (8). Bu dağılım paterni muhtemelen nevüsün evrimindeki doğal aşamaları yansıtmaktadır (erken dönemde junctional aktivite ve sonuçta nevüs hücrelerinin substantia propriaya inmesi). 3. ve 4. dekatta junctional aktivite kaybolmaya başlar.

Mavi nevüs, fusiform melanositlerden köken alır ve konjonktiva stroması içinde iyi sınırlı, kahverengi veya siyah renkli doğumsal bir lezyondur. Histopatolojik olarak episklerada ve konjonktivanın derin katlarında iğ şeklinde, uniform pigment hücreler mevcuttur (9). Hücrel mavi nevüs, mavi nevüsün daha kesif bir şeklidir.

Yaygın konjonktival nevüsler progresif matürasyon göstermelerine rağmen, seyrek olarak konjonktival melanoma yol açarlar. Melanomun daima epitel ile bir bağlantısı vardır. Yani, nevüslerden köken alan melanomlar nevüs gelişiminin junctional ve compound nevüs aşamalarından köken alırlar (6). Konjonktival nevüsün histopatolojik özelliklerinin değerlendirilmesindeki kritik faktör, hastanın yaşıdır. Junctional nevüsler ve melanomadaki atipinin hemen hemen histopatolojik ve klinik özellikleri aynıdır. Tek fark hastanın yaşıdır. Junctional nevüsler çocukluk çağı haricinde nadirdirler.

Pubertede nevüslerde inflamatuvar bir cevap olur. Bu reaksiyonun önemi bilinmemektedir. Derideki nevüsler klinik olarak bazen regrese olabilirlerse de, bu patern konjonktival nevüslerde gösterilmemiştir.

Edinsel Melanosis:

İkincil edinsel melanosis konjonktivada fizyolojik veya iritanların neden olduğu pigmentasyon artışıdır. Nedenler arasında şunlar sayılabilir (10): radyasyon, hormonal değişiklikler (Addison hastalığı veya gebelik), kimyasal iritasyon (arsenik veya klorpromazin hidroklorit) veya kronik inflamatuvar konjonktival hastalıklar (vernal konjonktivit, kseroderma pigmentosum ve trahom). Sıklıkla bilateraldir. Melanosit sayısında artış yoktur. Melanositler çok sayıda melanin granülleri üretirler.

Birincil edinsel melanosis, daha çok limbus yakınında izlenen, bulber konjonktivanın difüz, sınırları belirsiz, düzensiz hiperpigmentasyonudur. Konjonktivanın tümü incelenmelidir, çünkü lezyon çok odaklı olabilir. Orta yaşlı ve yaşlılarda daima tek taraflıdır. Koyu kahverengi lezyonlar konjonktiva yüzeyinde herhangi bir yerde bulunabilirler. Oysa nevüsler ve benign epitelial melanosisler bulbus konjonktivasına sınırlıdır. Kornea epitelinde de ince toz şeklinde pigment gözlenebilir. Lezyon kapak kenarının ötesine yayılabilir ve kapak derisindeki epidermisi de tutabilir. Birincil edinsel melanosis bazen gittikçe küçülebilir ve hatta bazı olgularda kaybolabilir. Fakat histopatolojik özelliklerine bağlı olarak melanoma dönüşme eğilimi vardır. Malign melanom öncüsüdür (2).

Birincil edinsel melanosis oftalmologlar, göz patoloğları ve dermatopatologlar arasında uzun süre tartışma konusu olmuştur (11,12). 1960 larda Reese, 10 yıl sonra hastaların %17'sinde konjonktival melanom nodülleri geliştiğinden ve %40'lık bir mortalite oranı olduğundan, lezyonun prekanseröz olduğunu ileri sürmüştür (13). Kabarıklık oluşturmeyen konjonktiva lezyonlarında bile ekzenterasyonu tavsiye etmiştir. Daha sonra Zimmerman (14) tarafından yapılan tanımlamalar modifiye edilerek, Liesegang tarafından birincil edinsel melanosis sınıflandırılmıştır (1) (Tablo 2).

Tablo 2. Birincil Edinsel Melanosisin Sınıflaması

Stage I: Benign edinsel melanosis (horizontal büyüme)
A. Minimal melanositik aktivite veya atipi veya hiç olmaması
B. Orta derecede veya şiddetli melanositik aktivite veya atipi (veya her ikisi de)
Stage II: Malign edinsel melanosis (vertikal büyüme)
A. Malign melanositlerce substantia proprianın minimal yüzeysel invazyonu
B. Substantia proprianın orta derecede veya şiddetli invazyonu

Birincil edinsel melanosis iki histolojik gruba ayrılır. Sitolojik atipi olmayan birincil edinsel melanosis ve sitolojik atipi olan birincil edinsel melanosis. Tipik olarak, atipi olmayan birincil edinsel melanosis (Stage IA) epitelin bazal bölgesine sınırlı artmış sayıdaki melanositlerle karakterizedir. Nükleer hiperkromazi yoktur. Melanoma gelişimi yönünden minimal bir riskle ilişkilidir. Bununla beraber atipi olan birincil edinsel melanosis (Stage IB) melanom öncüsüdür. Bu olguların %46'sında melanom gelişir (15). Lezyon küçük polihedral hücreler, iğ şeklinde hücreler, büyük dendritik melanositler veya nadiren epitelooid hücreler içerir. Bu epitelooid hücreler bazal bölgede kalabilirler, epitelin diğer bölgelerine yayılabilirler veya melanoma in situ daki gibi bir proliferasyon gösterebilirler. Bazal bölgeye sınırlı atipik proliferasyon, invaziv melanom gelişimi yönünden düşük risk taşır (%25). Oysa epitelooid melanositlerin bazal bölge dışında da dağılım göstermesi melanom gelişim riskini artırır. Bu tarz olguların %75-90'ında sonuçta invaziv melanom gelişir.

Son çalışmalarındaki esas amaç, birincil edinsel melanosisin benign lezyonlarını, melanom gelişimi yönünden risk taşıyan lezyonlardan ayırmaya yöneliktir. Bazı dermatopatologlar konjonktivanın tüm birincil edinsel melanosislerinin melanoma in situ olarak düşünülmesini tercih etmektedirler (11). Bu nedenle tüm birincil edinsel melanosis olgularında agresiv bir yaklaşımı tavsiye etmektedirler. Birincil edinsel melanosisin melanom gelişimi yönünden yüksek risk taşıyan lezyonlarıyla, düşük risk taşıyan lezyonları klinik olarak ayırt edilemez.

Konjonktiva Melanomu:

Konjonktivanın ikincil malign melanomları uvea veya korus siliyare melanomlarının göz dışına yayılmalarıyla ilişkilidirler. Nadiren metastatik bir konjonktiva lezyonu deri melanomundan kaynaklanabilir (16). Daha önceden mevcut bir konjonktiva melanomundan lenfatik yayılım sonucu metastatik melanom gelişimi de mümkündür (16).

Birincil konjonktiva melanomları nadirdir ve yıllık olarak 100.000 de 0.024 oranında izlenirler veya koroid melanomlarının görülme sıklığının yaklaşık olarak 1/40 ı kadar bir oranda görülürler (17). Konjonktivanın birincil melanomu başka bir lezyon olmaksızın ortaya çıkabileceği gibi, bir nevüsten veya birincil edinsel melanosis'ten kaynaklanabilir. Literatürdeki eski yayınlarda melanomların %33'ünün nevüslerden, %17'sinin edinsel melanosis'ten köken aldığı ve geri kalanın da başka bir lezyon olmaksızın geliştiği bildirilmiştir (14). Mayo kliniğinin 126 hastalık cerrahi olarak incelenen konjonktivanın pigmentle lezyonları serisinde, histolojik olarak 42 kon-

jonktiva melanomu tespit edilmiştir (18). Bu lezyonların % 43 ünün başka bir lezyon olmaksızın geliştiği görülmüştür, % 36 sı edinsel melanosis'ten ve % 21 i nevüslerden kaynaklanmıştır. Folberg ve arkadaşları konjonktival melanomlu 131 olgunun histolojik materyallerini incelemişler, konjonktiva melanomlarının % 75 inin daha önceden mevcut birincil edinsel melanosis'ten kaynaklandığını saptamışlardır (18). Geri kalanların da muhtemelen nevüslerin junctional veya subepitelial kısımlarından köken aldığı düşünülmüştür.

Tek başına klinik özellikler melanomun kaynağının tespitinde yeterli değildir. Çünkü olguların çoğunda klinik hikaye histopatolojik bulgulardan farklılık gösterir (18). Büyük serilerin çoğunda büyüme, damarlanmada artma veya pigmentasyonda artma nedeniyle eksize edilen konjonktivanın pigmentle lezyonlarının çoğu benign-dir. Nevüsler, bu özellikleri puberte sırasında gösterirler (18).

İnvaziv melanom dört hücre tipinden oluşabilir. Küçük polihedral hücreler, büyük epitelooid hücreler, iğ şeklinde hücreler ve balon hücreler. Sıklıkla bu hücrelerin kombinasyonu mevcuttur. Konjonktiva melanomlarının deri melanomlarına nazaran daha iyi bir prognoza sahip oldukları görülmektedir (18). Bunun muhtemel nedeni, belirgin yüzeysel yerleşimlerinin erken tanıyı kolaylaştırmasıdır. Sadece metastatik tutulum nedeniyle ölüm göz önüne alındığında, konjonktiva melanomları için hayatta kalma oranları yaklaşık olarak beş yıl sonra %87 ve 10 yıl sonra %70-76'dır (17,19). Kapak, forniks konjonktivası ve karünkül kaynaklı melanomların prognozu, limbal melanomlardan daha kötüdür. Metastatik melanomdan ölen hastaların %92'sini bu lezyonlar oluşturur (20). Doğal olarak kapak veya forniks kökenli herhangi bir pigmentli konjonktiva lezyonu, bu bölgelerde benign pigmentli lezyonların nadir rastlanması nedeniyle, potansiyel bir melanom olarak kabul edilmelidir.

Bazı çalışmalarda, birincil edinsel melanosis'e eşlik eden melanoma bağlı mortaliteyle (%26), birincil edinsel melanosisle ilişkili olmayan melanoma bağlı mortalite arasında (%27) fark olmadığı gösterilmiştir (19). Çok sayıda nodülleri olan hastalar, tek odaklı melanosisi olan hastalara nazaran daha yüksek bir metastatik lezyon oranına sahiptirler (20). Episklere, sklere ve korneanın invazyonu, birincil edinsel melanosis ile birlikte melanomu olan hastalarda metastaz gelişimi yönünden yüksek risk oluşturur. Konjonktiva melanomunda iğ şeklindeki hücrelerin uniform bir dağılımda olması daha iyi bir prognoz sağlar (2,3,7,10). Bu ilişki deri ve koroida melanomalarında da mevcuttur.

Konjonktiva melanomları 131 hastalık bir seride yüzeysel veya derin invazyon temelinde sınıflanmışlardır

(19). 0.8 mm. kalınlıktan daha ince invaziv melanomlar, metastaz yapmama eğilimindedirler. Kısmen veya total olarak iğ şeklindeki hücrelerden oluşan nodüller, epiteloid veya polihedral hücrelerden oluşan nodüllere nazaran daha az metastatik potansiyel taşırlar.

PIGMENTLİ KONJONKTİVA LEZYONLARINDA TEDAVİ YAKLAŞIMI

İlk aşama pigmentli konjonktiva lezyonunun sınıflandırılmasıdır (Tablo 1).

Konjonktiva nevüsleri oldukça yaygındır ve nadiren melanom oluşumuna yol açarlar. Tersine, konjonktiva melanomlarının %25'i daha önceden mevcut subepitelial nevüs hücre popülasyonunun izlerini taşırlar (19, 20). Nevüsler kapak ve forniks konjonktivasında nadirdir veya nadiren korneaya uzanırlar. Böylece bu bölgelerdeki herhangi bir pigmente lezyonun bir melanom olabileceğinden şüphelenilmeli ve biyopsi örneği alınmalıdır (21). Limbus haricindeki konjonktiva üzerindeki nevüsler hareketli olmalıdır, episkleraya yapışıklık melanomu düşündürmelidir (3). Besleyici bir damarın olması, bir nevüsü bir melanomdan ayırt etmez. Bununla beraber nodülün tabanını çevreleyen damarların olması melanom için karakteristiktir (3). Histopatolojik muayenede, erişkinlerdeki nevüslerde inflamatuvar hücre infiltrasyonu (daha çok lenfositler) izlenir. Bebek, çocuk ve erişkinlerde, normal nevüs hücrelerinin olgunlaşması sırasında sitolojik atipi mevcuttur (22).

Melanomlu hastaların ortalama yaşı ellili yaşların başlarıdır. Hayatın ilk dekatlarında istisna kabul edilecek kadar nadirdir; bu dönemlerde nevüsler sıktır (8,19). Nevüslerin çoğu eksizyon gerektirmezler ve özellikle lezyonun çocukluğundan beri olduğunu veya yıllardır değişiklik göstermediğini ifade eden hastalarda gözlem yeterlidir (6). İster çocuk ister erişkin olsun mevcut bir konjonktival nevüsteki belirgin bir değişiklik, patolojik durumu ortaya koymak için eksizyonu gerektirir. Forniks veya kapak konjonktivası gibi seyrek yerleşimli nevüsler de eksize edilmelidir. Hastalar konjonktiva nevüsleri olduğunu fark etmemiş olabilirler ve fark ettiklerinde görmelerinin etkilenebileceğini düşünerek veya kanser korkusuyla endişelenebilirler. Endişeyi azaltmak için bu tarz hastalarda lezyonlar eksize edilebilir. İzgi ve arkadaşları pigmente konjonktival lezyonu olan 79 olgularının 15 ine lezyonda büyüme, vaskülarizasyon olması ve estetik nedenlerle eksizyon uygulamışlardır (23). Eksize edilmiş tüm pigmentli konjonktiva lezyonları patoloji laboratuvarına yollanmalıdır. Junctional nevüs (genellikle genç hastalarda izlenir) ve sitolojik atipili primer edinsel melanosis (orta yaşlı hastalarda görülür) his-

topatolojik olarak benzerdirler (15). Junctional nevüs, genellikle benign bir compound veya subepitelial nevüse matürasyon gösterirken, melanomların %50'si birincil edinsel melanosislerden kaynaklanır. Tam olarak eksize edilemeyen nevüslerde, nüks eden lezyon bir melanomu düşündürmedikçe ek bir cerrahi gerekmez (3).

Kim ve arkadaşları konjonktival epitelial melanosisli iki hastayı 193 nm argon florid excimer laser ile tedavi etmişler ve benign konjonktival lezyonlarda excimer laserin tedavide kullanılabileceğini bildirmişlerdir (24).

Birincil edinsel melanosisli hastaların, daha sonraki karşılaştırmalar için mutlaka fotoğraflarının veya lezyonun detaylı çizimlerinin olması gerekir. Bugünkü yaklaşımda, tüm hastalarda sitolojik atipiyi tespit etmek ve büyüme paternini göstermek için tüm şüpheli lezyon alanlarından biyopsi alınmalıdır. Tek başına klinik muayene sitolojik atipiyle birlikte birincil edinsel melanosisin, sitolojik atipi olmayan birincil edinsel melanosisden ayırıcı tanısında yeterli değildir (15). Bir nodülün veya vertikal büyümenin ortaya çıkması, malign bir lezyona dönüşüm açısından belirgin bir bulgudur.

Konjonktival lezyon alanındaki çeşitlilikler nedeniyle çok sayıda biyopsi örnekleri alınmalıdır (2). Hücreli atipi olmayan lezyonlar nadiren melanoma neden olurlar. Bu hastalarda periyodik kontroller tavsiye edilir. Sitolojik atipi olan lezyonlar bütün olarak eksize edilmelidir. Eğer konjonktivada geniş alanlarda tutulum mevcutsa, tedavide öncelikle en şiddetli atipi olan alanların eksizyonu yapılır ve geri kalan pigmente alanlara kriyoterapi uygulanır. Teknik olarak yapılabilir olmasına rağmen, Liesegang ve arkadaşları primer edinsel melanosisli geniş alanların cerrahi olarak eksizyonunu tavsiye etmemektedir (1). Bunun nedeni bu fizyolojik müköz membranın yokluğunun, görme fonksiyonu kaybına yol açabilmesidir. Ackerman tüm birincil edinsel melanosisleri melanoma in situ olarak kabul etmekte ve tamamen eksizyonunun gerektiğini iddia etmektedir (25). Bu konudaki tartışma devam etmektedir.

Frucht-Pery ve arkadaşları topikal mitomisin C uygulamasının atipi olan birincil edinsel melanosisin tedavisinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Mitomisin C uyguladıkları bir hastada bir ay sonra pigmentasyon oldukça azalmış ve histolojide atipi derecesinde azalma olmuştur (26).

Melanom, etrafındaki minimal bir sağlam doku kenarıyla eksize edilmeli ve daha sonra lezyonun tabanına, kenarlarına ve varsa lezyonu çevreleyen birincil edinsel melanosisle kriyoterapi uygulanmalıdır (20,33). Edinsel melanosisin bulber lezyonlarına CO₂ laser kullanımıyla

İlgili deneysel bir çalışma yayınlanmıştır (27). Eğer patolojik konjonktival melanomun rezeksiyon kenarında tümör tespit ederse, cerrahi skar genişçe eksize edilmeli veya kriyoterapi uygulanmalıdır. Yetersiz olarak tedavi edilmiş tümör, konjonktivada lokal intraepitelial invazyona, bölgesel veya uzak metastatik büyümeye neden olur.

Melanoma sıklıkla nöksler gösterir (17). Bu durum özellikle sitolojik atipi olan birincil edinsel melanosisle birlikteyken izlenir (nöks oranı %61). Birincil edinsel melanosisle hastalar sıklıkla kontrol edilmelidirler. Nöks lezyonların tedavisi primer tedavinin aynısıdır. Yüzeysel skleral veya korneal invazyon sklerotomi, keratektomi ve kriyoterapi ile tedavi edilir. Derin skleral ve intraoküler invazyonlar, konjonktival tutulumun yeri ve yaygınlığına bağlı olarak enükleasyon veya ekzenterasyonla tedavi edilirler. Konjonktival melanom için enükleasyon, nadir bir durum olan glob invazyonu vakaları hariç tavsiye edilmez. Üst veya alt konjonktival forniks veya kapak konjonktivasında bulunan melanom veya ön orbitada geniş yer kaplayan melanom genellikle ekzenterasyon gerektirir (28). Ekzenterasyon tümörü lokal olarak eksize eder, fakat daha önceki muhtemel invazyonlar nedeniyle hayatta kalma süresini arttırmaz. Melanom yokluğunda birincil edinsel melanosisle için ekzenterasyon tavsiye edilmez (28). Birincil edinsel melanosiste eğer tüm konjonktival kese tutulmuşsa, total eradikasyon imkansızdır. Bu durumda kriyoterapi progresyonu sınırlayabilir (28).

Konjonktivanın diğer alanlarına lokal intralenfatik yayılım olabilir (16) ve metastatik lezyonlar sürekli eksize edilebilir (20). Lokal lenf bezlerinin (aynı taraftaki preauriküler, submandibuler ve servikal), deri, karaciğer ve vertebraların metastatik invazyonu, edinsel melanosisle birlikte olan melanomdan ölümün %40'ından sorumludur. Paraidektomi ve bölgesel lenf bezi diseksiyonu bazı hastalarda, hastalığı başarıyla durdurabilir. Ancak rutin olarak, lenfatik tutulumu ait klinik bulgular olmadıkça tavsiye edilmemektedir. Konjonktiva melanomunun bölgesel nazal ve sinüs metastatik odakları birincil lezyonun başlangıcından aylar, yıllar sonra ortaya çıkabilir (29). Eğer forniks yerleşmişse konjonktiva melanomunun sınırlarının tespiti için orbita tomografisi çekilmelidir. Metastatik lezyonların değerlendirilmesinde herhangi bir agresiv cerrahi girişim uygulanmadan önce onkoloji konsültasyonu alınmalıdır. Radyasyon alternatif bir tedavi yöntemidir (30). Günalp ve arkadaşları konjonktival malign melanomalı 105 olgunun %41'inde ilk tedavi olarak total eksizyonel biyopsi ve Str-90 temas ışın tedavisi uygulamışlar ve bu olgularda nöks oranını diğer tedavi yöntemlerine göre daha düşük bulmuşlardır (31).

GELECEK YÖNTEMLER

Melanom mevcudiyetinin tespiti için laboratuvar ve immünolojik testler geliştirilmiştir, fakat yararları tam olarak ispatlanmamıştır (32). Konjonktival lezyonların elektron mikroskopisi de tanı ve prognozda faydalı bilgiler vermeye devam etmektedir (2).

KAYNAKLAR

1. Liesegang TJ: Pigmente conjunctival ve scleral lesions. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 151-61.
2. Jakobiec FA: The ultrastructure of conjunctival melanocytic tumors. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1984; 82: 599-752.
3. Folberg R, Jakobiec FA, Bernardino VB, Iwamoto T: Benign conjunctival melanocytic lesions: clinicopathologic features. *Ophthalmology* 1989; 96: 436-461.
4. Fitzpatrick TB, Zeller R, Kukita A, Kitamura H: Ocular and dermal melanocytosis. *Arch Ophthalmol* 1956; 56: 830-832.
5. Völcker HE, Naumann GOH: Conjunctiva. In: Naumann GOH, Apple DJ, editors. *Pathology of the Eye*. New York: Springer-Verlag, 1986; 291-298.
6. Folberg R, Jakobiec FA, Bernardino VB, Iwamoto T: Benign conjunctival melanocytic lesions. *Ophthalmology* 1989; 96: 436-461.
7. Grossnicklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC: Conjunctival lesions in adults: a clinical and histopathologic review. *Cornea* 1987; 6: 78-116.
8. McDonnell JM, Carpenter JD, Jacobs P, Wan WL, Gilmore JE: Conjunctival melanocytic lesions in children. *Ophthalmology*. 1989; 96: 986-993.
9. Eller AW, Bernardino VB Jr: Blue nevi of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1983; 90: 1469-1471.
10. Zimmerman LE: Melanocytic tumors of interest to the ophthalmologist. *Ophthalmology* 1980; 87: 497-502.
11. Ackerman AB., Sood R, Koenig M: Primary acquired melanosis of the conjunctiva is melanoma in situ. *Mod Pathol* 1991; 4: 253-263.
12. Folberg R, Jakobiec FA, Mclean IW, Zimmerman LE: Is primary acquired melanosis of the conjunctiva equivalent to melanoma in situ? *Mod Pathol* 1992; 5: 2-5.
13. Reese AB: Precancerous and cancerous melanosis. *Am J Ophthalmol* 1966; 61: 1272-1277.
14. Zimmerman LE: Criteria for management of melanosis [letter]. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 307-308.
15. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE: Primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Hum Pathol* 1985; 16: 129-135.
16. Jakobiec FA, Buckman G, Zimmerman LE, La Piana FG, Levine MR, Ferry AP, et al: Metastatic melanoma within and to the conjunctiva. *Ophthalmology* 1989, 96: 999-1005.

17. Seregard S, Kock E: Conjunctival malignant melanoma in Sweden 1969-91. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70: 289-296.
18. Liesegang TJ, Campbell RJ: Mayo Clinic experience with conjunctival melanomas. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1385-1389.
19. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE: Primary acquired melanosis of the conjunctiva. *Hum Pathol* 1985; 16: 129-135.
20. Jacobiec FA, Rini FJ, Fraunfelder FT, Brownstein S: Cryotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma: experience with 62 cases. *Ophthalmology* 1988; 95: 1058-1069.
21. Buckman G, Jacobiec FA, Folberg R, McNally LM: Melanocytic nevi of the palpebral conjunctiva: an extremely rare location usually signifying melanoma. *Ophthalmology* 1988; 95: 1053-1057.
22. Silver DN, Helwig EB: Melanocytic nevi in neonates. *J Am Acad Dermatol* 1981; 4: 166-175.
23. İzgi B, Peksayar G: Konjonktivanın pigmentle selim tümörleri. Günalp İ, Hasanreisioğlu B, Duman S, ve ark (Ed.ler): *TOD XXIV. Ulus Kong Bülteni* (1990), Cilt 2. s 139-142, Ankara:Yıldırım Ofset Basımevi,1990.
24. Kim JH, Hahn TW: Excimer laser ablation of conjunctival epithelial melanosis. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19: 309-311.
25. Ackerman AB. Response to Dr. Folberg et al: acquired melanosis of the conjunctiva is melanoma in situ. *Mod Pathol* 1992; 5: 6-8.
26. Frucht-Pery J, Pe'er J: Use of mitomycin C in the treatment of conjunctival primary acquired melanosis with atypia. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1261-1264.
27. Codere F, Brownstein S, Garwood JL, Dresner SC: Carbon dioxide laser treatment of the conjunctiva and the cornea. *Ophthalmology* 1988; 95: 37-45.
28. Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T: Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1989; 96: 147-166.
29. Paridaens ADA, McCartney ACE, Lavelle RJ, Hungerford JL: Nasal and orbital recurrence of conjunctival melanoma 21 years after exenteration. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 369-371.
30. Lederman M: Radiotherapy of malignant melanomata of the eye. *Br J Radiol* 1961; 34: 21-42.
31. Günalp İ, Bardak H, Emre G, Yalçındağ FN: Konjonktiva malign melanomu. *Oftalmoloji* 1999; 6: 333-339.
32. Scott RE, Wilson DM: Role of the clinical laboratory in the diagnosis and management of malignant melanoma. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 837-845.
33. Şimşek NA, Şerifoğlu İ, Peksayar G: Konjonktiva tümörleri. *T. Oft. Gaz.* 1993; 23: 63-70.