



Konjonktiva Melanomuna Güncel Yaklaşım 1. Bölüm: Klinik Özellikler, Tanı ve Histopatoloji

Current Management of Conjunctival Melanoma Part 1: Clinical Features, Diagnosis and Histopathology

İrem Koç, Hayyam Kıratlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Oküler Onkoloji Servisi, Ankara, Türkiye

Öz

Konjonktiva melanomu, tüm oküler melanomların yaklaşık %5'ini oluşturan nadir bir hastalıktır. De novo olarak meydana gelebilir veya konjonktiva nevüsü ya da primer akkiz melanozisten köken alabilir. Tanı ve tedavi takibinde biyomikroskopik muayene vazgeçilmez olmakla birlikte diğer yardımcı görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Prognostik olarak pek çok klinik ve histopatolojik faktör bildirilmiştir. Bu derleme konjonktiva melanomunu, klinik bulgular, ayırıcı tanı, tanıda kullanılan araçlar, evreleme yönleriyle ele almayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Konjonktiva melanomu, tanı, prognoz

Abstract

Conjunctival melanoma is a rare disease which makes up approximately 5% of ocular melanomas. The lesion may occur de novo or originate from a pre-existing nevus or primary acquired melanosis. Biomicroscopy is of paramount importance in diagnosis and follow-up of the disease, while other diagnostic modalities serve as supplementary tools. Many clinical and histopathological risk factors have been reported for prognosis. This review aims to address the clinical findings, differential diagnosis, diagnostic tools, prognostic factors, and staging of this disease.

Keywords: Conjunctival melanoma, diagnosis, prognosis

Giriş

Gözün primer melanomu, orbita, göz kapakları, konjonktiva ve uvea (iris, siliyer cisim ve koroid olarak alt bölümlere ayrılır) olmak üzere gözün dört farklı anatomik yapısında gelişebilir. Konjonktiva melanomu (KM), oküler yüzey neoplazisi olarak kabul edilir ve tüm oküler melanomların %1-7'sini ve beyazlarda uvea melanomlarının ise yaklaşık onda birini oluşturur.¹ Primer akkiz melanozis (PAM) veya mevcut bir konjonktiva nevüsünden köken alabilen veya de novo olarak meydana gelebilen KM, normalde konjonktiva epitelinin bazal tabakasında bulunan

nöral krest kökenli melanositlerin malign proliferasyonundan kaynaklanır.²

KM, histopatoloji, genetik profil ve tedavi açısından diğer oküler melanomlardan büyük farklılık gösterir ve klinik uygulamada farklı bir hastalık olarak ele alınmaktadır. Yine de, histopatogenez, moleküler biyoloji ve uzak metastatik patern gibi biyolojik davranışlar açısından KM, mukozal ve kutanöz melanomlara biyolojik olarak uvea melanomlarından daha benzerdir.³ Metastaz paterni KM ve kutanöz melanomlarda genellikle önce bölgesel lenf nodlarına yayılım gösterirken, uvea melanomlarında ise öncelikle hematojen hepatik metastaz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İrem Koç, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Oküler Onkoloji Servisi, Ankara, Türkiye Tel.: +90 533 424 20 00 E-posta: kocirem@gmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-9370-6173

Geliş Tarihi/Received: 04.03.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.04.2020

Cite this article as: Koç İ, Kıratlı H. Current Management of Conjunctival Melanoma Part 1: Clinical Features, Diagnosis and Histopathology. Turk J Ophthalmol 2020;50:293-303

©Telif Hakkı 2020 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

görülmektedir.⁴ KM ve kutanöz melanom arasındaki bir diğer ortak özellik, epitele doğru göç eden nöral krest kökenli melanositlerden köken almalarıdır ancak uvea melanom hücrelerini oluşturan melanositler derin mezodermal dokuya göç ederler.

KM, tedavi edilmediği takdirde potansiyel olarak görme ve yaşamı tehdit eden bir tümördür ve 10 yıllık mortalite oranı yaklaşık %30'dur.⁴ Tedavi edilmediğinde lokal nüks, uzak konjonktiva tutulumu veya konjonktivanın substantia propriasında bulunan kan damarları veya lenfatiklerin tutulumu ile bölgesel lenf nodları üzerinden uzak metastaz gelişebilir.¹ Tüm bunlar göz önüne alındığında KM tedavisi, hastalığa dair anlayışımızdaki son gelişmeler doğrultusunda uygun bir yaklaşım gerektirmektedir.

Epidemiyoloji

KM hakkındaki mevcut epidemiyolojik veriler, hispanik olmayan beyazlarda daha sık olmak üzere hastalık insidansının milyonda 0,2-0,8 olduğunu göstermektedir ve nadir bir hastalık olmasına rağmen, çoğunlukla ultraviyole radyasyona maruz kalmaya bağlı olduğu düşünülen insidansda bir artış eğilimi vardır.⁵ Elli beş ile altmış beş yaş arası orta yaşlı bireylerde görülen bir hastalıktır ve 20 konjonktiva tümöründen birinden azının malign olduğu çocukluk çağında daha da nadirdir. KM için cinsiyete göre dağılımda kanıtlanmış bir eşitsizlik yoktur.

Üçüncü basamak merkezlerindeki büyük konjonktiva örnek serilerinde, KM eksize edilen tüm konjonktiva tümörlerinin %12-25'ini ve eksize edilen tüm melanositik konjonktiva lezyonlarının %23-25'ini oluşturmaktadır.⁶ Popülasyona dayalı çalışmalarda bildirilen oranlar daha düşüktür. Yakın zamanda Olmsted County, Minnesota'da yapılan bir çalışmada konjonktiva tümörü olan 504 hasta arasında 6 melanom olgusu olduğu bildirilmiştir.⁷ Batı dünyasında beyazlar arasında yapılan son popülasyon tabanlı çalışmalarda KM için bildirilen insidanslar Tablo 1'de gösterilmektedir.^{3,7,8,9,10,11,12}

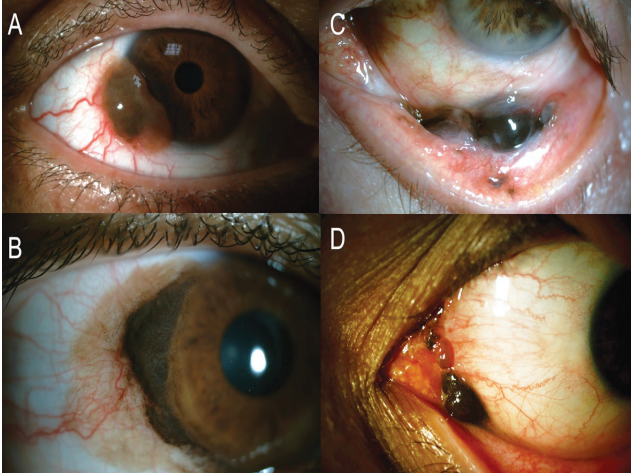
Klinik Bulgular

KM klinik olarak rengi açık kahverengiden koyu kahverengiye değişen pigmentasyona sahip, nadiren amelanotik olan, yüzeyden yüksek bir makül, plak, nodül veya diffüz infiltrasyon olarak kendini gösterir (Şekil 1). Tekrarlayan lezyonlar primer KM'ye kıyasla daha açık renkli olma eğilimindedir.¹³ Damarları belirgin olan herhangi bir immobil, melanositik konjonktiva lezyonu KM'yi düşündürmelidir. KM'lerin yaklaşık üçte biri çok odaklı olabilir.¹⁴ KM'nin en sık yerleşim gösterdiği yer limbusa yakın, özellikle temporal peribulber konjonktivadır.⁴ Benign tümörler ekstrabulber konjonktiva (forniks ve palpebral konjonktiva) ve karankülde nadiren görülür, bu nedenle bu alandaki herhangi bir pigmentli lezyon KM şüphesi uyandırmalıdır.

Tablo 1. Batı dünyasındaki beyaz ırk popülasyonlarının dahil edildiği güncel popülasyon temelli KM çalışmaları

Çalışma grubu	Bildirilen insidans oranı	Ayrıntılar	Çalışma popülasyonu (yıl)	Konum
Isager ve ark. ⁸	Erkekler için: 100.000 kişi-yıl başına 0,78 (GA 0,74 ila 0,82), Kadınlar için: 0,65 (GA 0,61 ila 0,68)	Koroid, siliyer cisim ve konjonktiva melanomları için stabil insidans, E=K	1943-1997	Danimarka
Larsen ³	1.000.000'da 2,12'ye kadar yüksek (GA 1,23 ila 3,65)	İnsidansda zamanla artış, E=K, epibulber > ekstrabulber > karanküler, güneşe maruz kalan bölgelerde daha sık	1960-2012	Danimarka
Dalvin ve ark. ⁷	1.000.000'da 1,5 (GA 0,3 ila 2,8)	Hasta sayısının az olması nedeniyle zaman ile değişen insidansın analizi mümkün olmamıştır, E=K	1980 -2015	Olmsted County, Minnesota
Missotten ve ark. ⁹	100.000'de 0,05	Hollanda'da daha önce bildirilen 0,05/100.000 insidansa benzer sonuç	1950-2002	Hollanda (Hollanda'daki KM'lerin %70'i)
Tuomala ve ark. ¹⁰	1.000.000'da 0,51	Çalışma döneminde yaşa göre düzeltilmiş insidans 0,4'ten 0,8'e yükselmiştir. Kutanoz melanom insidansına benzer artış eğrisi	1967-2000	Finlandiya
Triay ve ark. ¹¹	Erkeklerde: 1.000.000'da 0,74, Kadınlarda: 1.000.000'da 0,45	Genel yaşa göre düzeltilmiş KM insidansı yedi kat artış göstermiştir (milyonda 0,08 olgudan 0,56 olguya)	1960-2005	İsveç
Ghazawi ve ark. ¹²	1.000.000'da 0,32 olgu (erkekler ve kadınlar için sırasıyla 1.000.000'da 0,35 ve 0,29)	Kuzeyden güneye gidildikçe insidansda izlenen artış kutanoz melanom literatürü ile uyumludur. İnsidans incelenen yıllar süresince stabil izlenmiştir	1992-2010	Kanada

GA: Güven aralığı, E: Erkek, K: Kadın, KM: Konjonktiva melanomu



Şekil 1. Çeşitli klinik prezentasyonların ön segment fotoğrafları. A) Daha sonra KM olduğu gösterilen limbal, vaskülarize bir melanotik kitle. İnce vaskülarize amelanotik taban ve dilate konjunktivayı besleyici damarlar izlenmektedir. B) Kitlenin PAM kaynaklı olduğunu düşündüren yaygın PAM ile çevrili büyük bir limbal KM. C) Forniks yerleşimli KM. D) Plika semilunaris ve karunkül tutan KM

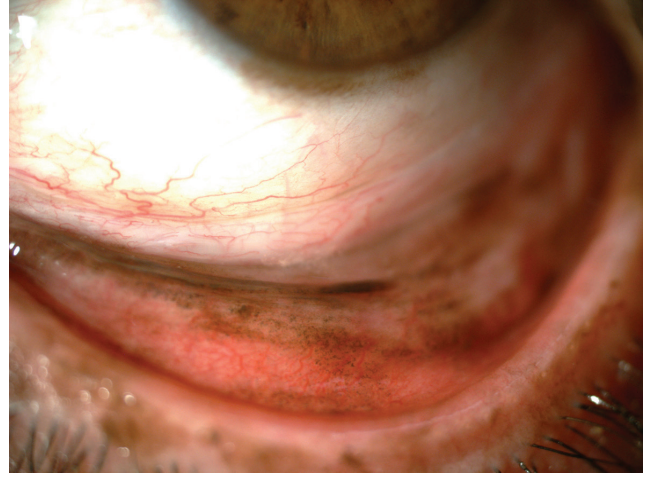
KM: Konjunktiva melanomu, PAM: Primer akkiz melanozis

Ayırıcı Tanı

KM'nin ayırıcı tanısı konjunktival nevüs, konjenital melanozis, primer veya sekonder akkiz melanozis, uvea melanomunun ekstraoküler uzanımı, kutanöz kökenli metastatik konjunktival melanom gibi konjunktivanın diğer melanositik lezyonlarını, pigmente skuamöz hücreli karsinom veya papillom, yağ karsinomu ve onkositomayı içerir.¹⁵ Axenfeld anomalisi, piyojenik granülom, enfekte epitelyal inklüzyon kisti, cerrahi sonrası hematoma, mikozis, maskaroma, argirozis, pinguekula ve yabancı cisim gibi çeşitli melanositik olmayan hastalıklar KM'yi taklit edebilen diğer hastalıklardır. Tüm hastalarda (pediyatrik olgular dahil), ileri yaş, ortalama bazal çapın büyük olması, tümör kalınlığının artması, kanama, ve kist görülmemesi konjunktiva nevüsünden ziyade KM'yi işaret etmektedir.⁶ Bir intraoküler tümör ve konjunktiva epiteli korunmuş bir pigmente konjunktival lezyonun birlikte görülmesi başlangıçta intraoküler tümörün ekstraoküler bir uzantısını akla getirmelidir, çünkü KM daha önce sklerektomi veya katarakt insizyonu gibi kolaylaştırıcı bir yara olmadığı sürece KM sadece en ileri olgularda bulbusu tutar.¹⁶ Ayırıcı tanıda düşünülen hastalıklardan PAM özel bir klinik öneme sahiptir ve aşağıda ayrı bir başlık olarak ele alınmıştır.

Primer Akkiz Melanozis

PAM, KM'nin benign karşısı olarak kabul edilir ve KM'lerin %25-75'inde öncül lezyondur. Atipi izlenen PAM'nin yaklaşık %50'si KM'ye ilerler.¹⁷ PAM genellikle epibulber konjunktivanın tek taraflı yamalı veya diffüz yüzeysel pigmentasyonu olarak ortaya çıkar, hastalık seyrinde artma ve azalma izlenebilir (Şekil 2). PAM ile ilişkili olmayan KM olgularının geri kalanı ise



Şekil 2. Alt göz kapağının eversiyonu sonrası özellikle tarsal konjunktivada yaygın PAM izlenmektedir. Limbal pigmentasyon da izlenmektedir

PAM: Primer akkiz melanozis

mevcut bir nevüsten veya de novo olarak gelişir. Konjunktiva nevüslerinin 7 yıllık takipte sadece %1'inin KM'ye ilerlediği bulunmuştur.^{2,15} Ayrıca, displastik nevüs sendromu, KM için oluşturduğu risk veya prognostik değeri bilinmese ve iki hastalık arasında doğrudan bir bağlantı henüz belirlenmemiş olsa da, KM için başka bir olası predispozan hastalıktır. KM insidansında zaman eğilimleri hakkında yapılan çalışmalar, KM lezyonlarının zaman içinde daha düşük kalınlıklarda ve çaplarda tespit edildiğini ortaya koymuştur. Bu da tanının daha erken konduğunu düşündürmektedir ancak en büyük bazal çapı 40 mm ve kalınlığı 15 mm kadar olan büyük tümörler günümüzde hala geniş hasta serilerinde rapor edilmektedir.⁶

Genel olarak, KM, PAM'den yaklaşık on yıl sonra ortaya çıkar ve bu da melanoma dönüşüm süreciyle koreledir. Benzer şekilde, atipi içermeyen PAM hastalarının atipi içeren PAM hastalarından daha genç olduğu bulunmuştur, ancak insanlarda bu iki hastalığın progresyon paterninin benzer olup olmadığı henüz belirlenmemiştir.¹⁷ PAM'nin atipi içerip içermediği histopatolojik olarak ayırt edilebilmektedir; ancak, klinik olarak KM'nin PAM'den daha olası olduğunu işaret eden ipuçları şu şekilde tanımlanmıştır: 1 mm'den fazla kalınlık, pigment eksikliği, besleyici veya intrinsek damarların varlığı, kistler, kanama, ileri yaş ve tarsal yerleşim.⁶

Bugün PAM olarak adlandırılan hastalığın terminolojisi başlangıçta prekanseröz melanozisten benign akkiz melanozise, daha sonra melanoma in situ'ya zaman içinde değişim göstermiştir,¹⁸ ve bugün PAM atipi içeren veya içermeyen akkiz melanozis olarak kabul edilmektedir.^{16,17} Bazı merkezler PAM teriminin yerine konjunktival melanositik intraepitelyal neoplazm (C-MIN) terimini kullanmaya başlamış ve yatay epitel tutulumu, melanositik infiltrasyonun dikey derinliği ve hücresel atipi derecesine dayanan ek bir histolojik derecelendirme sistemi geliştirmişlerdir. Bu derecelendirme sisteminde en düşük C-MIN skoru olan 0 melanozise karşılık gelir, 1 "hafif

atipi" içeren PAM'ye, 2 veya 3, "orta derecede atipi" içeren PAM'ye, 4, "şiddetli atipi" içeren PAM'ye karşılık gelmektedir ve 5 veya üzeri ise KM in situ anlamına gelmektedir.¹⁹ Her iki durumda da, PAM veya C-MIN, klinik olarak lezyonlar konjonktivanın düz, genellikle tek taraflı, parçalı veya diffüz, unifokal veya multifokal, kistik olmayan melanositik lezyonları olarak tanımlanır ve genellikle beyaz ırkta görülür.

Mevcut bilgilere dayanarak, bir zamanlar bu lezyonlar için orbita egzenterasyonu ana yaklaşım olarak kabul edilirken, şimdi aşırı tedavi olarak kabul edilmektedir.¹⁸ PAM tedavisinde güncel yaklaşım standardizasyondan yoksundur ve yakın izlem, tek başına veya kriyoterapi ile kombine eksizyon ve mitomisin C, 5-florourasil veya interferon-alfa-2-beta ile topikal kemoterapiyi içermektedir.¹⁹ Yüksek C-MIN skoruna sahip tümörlerde tedaviye başlamadan önce yapılacak ek haritalama biyopsileri brakiterapi ihtiyacını, hastalığın düzeyini (özellikle amelanotik hastalıkta)¹⁹ ve lezyon multifokal olabileceği için farklı bölgelerdeki atipi derecesini belirlemeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, KM'de insizyonel ve iğne biyopsileri yapılmamalıdır çünkü bu işlemler tümör nüksü ve iatrojenik tohumlama ile ilişkilidir.¹ Konjonktivanın melanositik proliferasyonlarında impresyon sitolojisi de (İS) önerilmemektedir.²⁰ PAM/C-MIN'ye yaklaşımımız, mümkünse total eksizyon ve birkaç insizyon biyopsisi ile kombine en az iki tur 2 hafta boyunca günde 4 kez topikal %0,04 mitomisin C damla ve 2 haftalık tedavisiz dönemden oluşmaktadır ve daha ileri olgularda rezidüel veya dirençli alanları hedef almaktadır. Atipi içermeyen PAM'nin KM'ye dönüşme riski %0 iken, atipi içeren PAM'de bu risk %13 olduğundan ve lezyonun boyutundaki her saatlik artış KM olasılığını 1,7 kat artırdığından, atipi içeren PAM ve yaygın PAM'ye dikkatle yaklaşılmalıdır.²¹ Histolojik olarak atipi içeren PAM'de, epitelooid melanosit sayısı arttıkça ve intraepitelyal pagetoid yayılım izlenmesi durumunda melanoma ilerleme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir.¹⁶ Ayrıca, PAM'nin klinik düzeyi ilerledikçe KM'ye ilerleme riski de artmaktadır.²¹

Histopatoloji

KM özellikle tamamıyla küçük polihedral hücrelerden meydana geldiğinde atipik melanositleri tespit etmek zor olabilir. KM'nin patolojik tanısı, matür olmayan ve normal polaritenin izlenmediği atipik melanositlerin substantia propriayı invaze ettiğinin görülmesi ile konur.¹⁵ KM, şu 4 farklı hücre tipinin değişen oranlarda birlikte bulunması ile oluşabilir: küçük polihedral hücreler, epitelooid hücreler, balon hücreleri ve iğ hücreleri.¹⁷ Histopatolojik olarak nevüs yerine melanomu destekleyen özellikler, atipi içeren PAM'nin intraepitelyal bileşenleridir. Bunlar pagetoid büyüme, substantia propria invazyonunun lateral kenarını aşan intraepitelyal radyal uzanım, lezyonun tabanında enflamasyon, mitotik aktivite, normal polaritenin kaybı ve lezyon tabanında tirozinaz üretimidir.¹⁶ KM'nin kesin tanısı için substantia proprianın invazyonu şarttır; ancak hem PAM hem de KM'de atipik melanositler epitel kavşağında yerleşebilir ve epitele pagetoid yayılımı gösterebilir;

burada nükleer pleomorfizm, belirgin nükleolus, atipik mitozlar ve sitoplazmanın büyük olması gibi belirgin atipi özelliklerinin görülmesi KM'yi destekler.¹⁶

Tanı Araçları

Malignite şüphesi olan tüm konjonktival lezyonlarda olduğu gibi, KM tanısı için altın standart histopatolojidir.²² Ancak, ayırıcı tanıya yardımcı olan bazı adjuvan tanı araçları bulunmaktadır.

a) Biyomikroskopik Kayıtlar ve İzlem

Konjonktival melanositik lezyonlar ilk ve sonraki izlemlerde fotoğraflanmalı ve klinik haritalama, yayılımın saat dakika cinsinden değeri ve Damato ve Coupland.²³ tarafından tanımlanan şekilde şematik çizimi yapılmalıdır. Her izlemden kapsamlı biyomikroskopik muayene yapılmalı ve göz kapağı derisi, eversiyon ile palpebral konjonktiva, forniks konjonktivasi, tarsal konjonktiva, karünkül, plika, punktum, bulber ve bulber olmayan konjonktivanın diğer tüm görünür bölümlerini içerecek şekilde tüm konjonktiva yüzeyleri görüntülenmelidir. Mevcutsa kornea tutulumuna dikkat edilmelidir. Tümörün altta yatan yapılara adheransı, hem ayırıcı tanıda hem de cerrahi planlamada yol gösterici olduğu için pamuklu çubuk kullanılarak test edilmelidir. KM'den şüphelenildiğinde tercih edilen yaklaşım, lezyonun total olarak eksize edilmesidir; ancak, hangi PAM lezyonunun KM'ye dönüşeceğini klinik olarak belirlemek mümkün olmadığından, PAM lezyonları izlenirken seri fotoğraflama ve şematik kayıtlar çok önem arz etmektedir.

b) İmpresyon Sitolojisi

KM'nin de dahil olduğu pigmentli konjonktiva lezyonlarının İS hakkında az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{24,25} Bunlar arasında yer alan ve Paridaens ve ark.²⁵ tarafından yapılan çalışmada 9'u KM olan 24 hastadan oluşan hasta serisinde İS ile histopatoloji arasında %74 uyum olduğu bildirilmiştir. KM olgularından sekizi İS değerlendirmesi için uygun görülmüş ve 8 olgunun 7'sinde İS daha sonra biyopsi ile kanıtlanan KM tanısını doğrulamıştır. Yedi atipi içeren PAM olgusunun 4'üne İS ile doğru tanı konmuştur.²⁵ Keijser ve ark.²⁴ 182 hastadan alınan 294 yayma ve 157 histoloji örneği ile yaptıkları çalışmalarında, konjonktival pigmentli lezyonlarda İS'nin %85 duyarlılığa, %78 özgüllüğe, %59 pozitif öngörü değerine ve %93 negatif öngörü değerine sahip olduğunu bildirmişlerdir. İS'de evre 3 ve 4 olan lezyonlar için hızlı eksizyon önermişlerdir, ancak evre 0 lezyonların %35'inde (tanı için yetersiz materyal), evre 1 lezyonların %6'sında (normal konjonktiva hücreleri) ve evre 2 lezyonların %7'sinde (hafif atipi içeren melanositler) İS'den sonraki 6 ay içinde KM gelişmiştir.²⁴ Bu bulgular ışığında, İS sadece yüzeysel epitel hücrelerini değerlendirdiğinden, daha derin lezyon bileşenlerini değerlendirmedikinden ve fırça sitolojisi ile örneklerde morfolojik değişiklikler indüklenebildiğinden, Amerikan Kanser Ortak Komitesi [American Joint Committee on Cancer (AJCC)] kılavuzunun güncel veya 8. baskısında İS önerilmemektedir.²⁰

c) Dermoskopi

Dermoskopi, özellikle pigmentli deri lezyonlarının *in vivo* mikroskopik görüntüleme yöntemidir. Yakın zamanda yapılan 147 konjonktiva lezyonunun dermoskopik görüntüleme ile değerlendirildiği bir çalışmada, 8 lezyonun kahverengi pigmentasyonlu KM olduğu ve yapısı olmayan düzensiz dağılım gösteren noktalardan oluşan bir dermoskopik paternesahip olduğu bildirilmiştir.²⁶ KM'nin PAM'den ayırıcı tanısında, bu serideki PAM lezyonlarında noktalar diffüz dağılıma sahipti ve pigmentli konjonktiva lezyonlarında episklara ve skleranın tutulmadığının bir göstergesi olarak, lezyonun kenarında pigmentli lezyonun çoklu epitel katlantıları yaptığını gözlemlemişlerdir ve bu bulguyu "bayrak işareti" olarak tanımlamışlardır.²⁶ Dermoskopi ve dijital yüzey dermoskopisinin, biyomikroskopi için tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olup olmayacağı, örneklem sayısının düşük olması nedeniyle tartışmalıdır.

d) Pompa Sondalı Mikroskopi

Pompa sondalı mikroskopi ("pump probe microscopy"), yüksek spasyal çözünürlüğe sahiptir ve farklı melanin tiplerini ayırt etmek için iki renkli bir pals lazer kaynağı kullanır. Wilson ve ark.²⁷ konjonktival nevüs, PAM ve KM'de melanin içeriğinin kalitatif ve kantitatif olarak farklılaştığını göstermişlerdir. Yazarlar, bu görüntüleme yönteminin biyolojik ve fotokimyasal özelliklerden yararlanarak nükslerin saptanmasına ve cerrahi sınırların değerlendirilmesine yardımcı olacağını ileri sürmüşlerdir.²⁷ Benzer şekilde Robles ve ark.²⁸, invaziv pigmentli konjonktival lezyonların bu yöntemle non-invaziv eşdeğerlerinden %92,3 duyarlılık ve %97,5 özgüllük ile ayırt edilebildiğini bildirmiştir.²⁸

e) Ön Segment Optik Koherens Tomografi (ÖS-OKT)

Ön segment optik koherens tomografi, ön kamara anatomisinin ve lezyonun ön sınırının görüntülenmesi açısından ultrason biyomikroskopi (UBM) görüntülemeden daha üstündür, ancak optik gölgeleme nedeniyle daha büyük ve pigmentli tümörlerin arka tabakalarını gösterememektedir. Yüksek tarama derinliği ve aksiyel çözünürlüğe sahip olan yüksek çözünürlüklü OKT'de, konjonktiva nevüsleri ve KM'de bazal epitel tabakaları yoğun hiperreflektif görünür ve KM, nevüslerden çoğu KM'de izlenen yoğun arka gölgelenme ile ayrılır.²⁹

f) *İn Vivo* Konfokal Mikroskopi (İVKM)

İn vivo konfokal mikroskopi, ışık kaynağı ile aynı noktada yansımayı kaydeden, yakın kızılötesi lazer kullanan bir ön segment görüntüleme yöntemidir. Hastalığın tedavisinde çok önemli olan derinlik veya kalınlık bilgisini sağlamadığı için KM'de kullanımı sınırlıdır. İVKM ile KM'de, uvea melanomunun ekstraskleral uzantısında olduğu gibi çekirdekleri belirgin ve nükleolusları büyük olan atipik, yüksek oranda reflektif hücreler gösterilebilir. Atipi içeren ve içermeyen PAM'nin birbirinden ayrılmasında yararlı olabilir çünkü atipi içeren PAM'de epitel boyunca geniş bir dendritik hücre ağı ve hiperreflektif granüller izlenirken, atipi içermeyen PAM'de bu bulgular bazal tabaka ile sınırlıdır. KM için bir tanı aracı olarak İVKM'nin konjonktiva malign tümörlerin tanısında %100 duyarlılığa ve %78 özgüllüğe

sahip olduğu bildirilmiştir.³⁰ İVKM'de malign melanositleri taklit eden hiperreflektif Langerhans hücrelerinin bulunması malign konjonktiva tümörlerinin hatalı tanısının ana nedeni olarak kabul edilir.³⁰

g) Ultrason Biyomikroskopisi (UBM)

UBM bir tanı aracı olarak KM'de hastalığın yayılımı ve kalınlığını belirlemek, tümör sınırlarını görüntülemek ve KM'nin intraoküler invazyonunu veya uvea melanomunun ekstraoküler yayılımını dışlamak amacıyla kullanılabilir. UBM, pigmentli konjonktiva lezyonlarının daha az optik gölgeleme ile daha yüksek çözünürlükte ve ÖS-OKT'ye kıyasla daha geniş bir alanın görüntülenmesine olanak sağlamasına rağmen, yüksek frekanslı transdüserler nedeniyle penetrasyon derinliği hala 4-5 mm ile sınırlıdır.

h) Fotoakustik Görüntüleme

İn vivo fotoakustik görüntüleme, albino farelerde oluşturulan KM'nin bir hayvan modelinde KM tanısı ve büyümenin izlenmesi için non-invaziv bir yöntem olarak kısa bir süre önce tanımlanmıştır.³¹ Prensipte melaninin fotoakustik sinyal yoğunluğuna dayanır ve amaç fotoakustik tomografi yapmaktır. Yazarlar fotoakustik sinyalin total ve melanotik tümör hacmi ile iyi korelasyon gösterdiği sonucuna varmışlardır.³¹ Ancak yine de, bu görüntüleme yönteminin değişen pigmentasyon ve melanin içeriğine sahip tümörlerle insan gözlerinde farklı klinik çalışmalarda doğrulanması gerekir.

i) Metastatik Tarama ve Sistemik Tetkik

KM'nin klinik muayenesinden sonra, derin sklera invazyonu veya intraoküler, orbital veya sinüs invazyonu şüphesi varsa bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır.²⁰ Ön kamara açısının invazyonu gonyoskopi ile değerlendirilmelidir. UBM, silier cisimi içeren bulbusun ön bölümü ve skleranın en ön kısmının görüntülenmesinde yardımcıdır. Bowman membranı korneanın daha derin invazyonuna karşı doğal bir bariyer görevi görür. Bu nedenle cerrahi eksizyon sırasında membranın intakt kalmasına dikkat edilmelidir. Nazolakrimal pasaj ve diğer çevre dokuların da KM ile invazyonu pagetoid yayılımı ile mümkündür. Konjonktivanın substantia propriası, kan damarları ve lenfatikler bakımından zengin gevşek bağ dokusundan oluştuğundan, KM metastazı lenfatik veya hematojen yollarla meydana gelebilir. Lenfatik metastaz için primer bölgeler, preauriküler, posterior auriküler, submandibular ve servikal lenf nodlarını içeren baş ve boyun bölgesel drenajını alan lenf nodlarıdır.³² Hematojen yayılım vücudun hemen hemen her yerinde meydana gelebilir, ancak uzak hematojen metastaz için en yaygın bölgeler akciğerler, beyin, karaciğer ve kemiklerdir.^{32,33} Bölgesel lenfatiklerin tutulumu olmaksızın uzak metastazlar nadir değildir.³³ Bu nedenle KM'de yıllık akciğer grafisi ve kraniyal MRG ile metastaz izlemi önerilebilir. KM'nin metastatik tarama protokolü yılda iki kez, baş ve boyun lenf nodlarının klinik muayenesi, karaciğer fonksiyon testleri, karaciğer ultrasonu, akciğer filmi, ülserasyonlu >2 mm lezyonlar için sentinel lenf nodu biyopsisi ve burun kanaması, epifora, koku duyusunda

değişiklik ve burun tıkanıklığının sorgulanmasından oluşur.³⁴ KM'de pozitron emisyon tomografisi/BT'nin (PET/BT) değeri sınırlıdır. Günümüzde preoperatif metastaz tarama yöntemi olarak değil ancak seçilen hastaların takibinde veya yeniden evrenlenmesinde yararlı bir yöntem olarak önerilmektedir.

j) Sentinel Lenf Nodu Biyopsisi (SLNB)

KM'de, drenaj lenf nodlarında bölgesel metastazın uzak metastazın bir öncüsü olduğu kavramı, lenf nodlarının klinik tutulumu olmadan uzak metastazın meydana gelebilmesi nedeniyle kısmen yeniden sorgulanmalıdır.^{3,33} Ancak yine de, bu olgularda bölgesel lenf nodlarının mikrometastatik durumu değerlendirilmelidir. KM'de 10 yıllık tahmini kümülatif lenf nodu metastazı insidansı %11-28 arasındadır ve KM metastazı gelişenlerin %45'inde başlangıçta lenf nodlarında metastaz vardır.³² SLNB yapılmasının gerekçesi, hastanın sağkalım açısından lenf nodu eksizyonundan fayda göreceği varsayarak, belirgin klinik oluşmadan önce lenfatik metastazın saptanmasıdır. 2008'de Tuomaala ve Kivelä³⁵, SLNB'yi yapılması önerilen KM'leri belirlemek için bir kılavuz hazırlamış ve bu kılavuzda >2 mm kalınlığa sahip ve limbal olmayan tümörlerde SLNB yapılmasını önermişlerdir. Yazarların önerileri, kalınlığı 2 mm'den fazla olmayan tümörlerin başlangıç veya sistemik metastazlarının kümülatif insidansının 10 yılda %5 ve kalınlığı 2 mm'den büyük olan tümörlerde ise 5 yılda yaklaşık %20 olduğu ve limbal tümörlerin başlangıç veya sistemik metastazlarının kümülatif insidansının 10 yılda %10'dan az ve limbal olmayan tümörlerde ise 5 yılda yaklaşık %20 olduğu bilgisine dayanmaktadır.³⁵ SLNB eksizyonel cerrahi sırasında yapılmıştır.³⁵ 2015 yılında Aziz ve ark.³⁶ SLNB yapılması gereken yüksek riskli klinik ve patolojik özellikleri limbal olmayan yerleşim, kalınlığın 2 mm'den fazla olması, patoloji üstünde ülserasyon ve mitotik belirtilerin birden fazla olması şeklinde genişletmiştir. Histopatolojik olarak ülserasyon, tümör üzerindeki epitelin kaybı anlamına gelir ve hem lenf nodu hem de uzak metastazlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kalınlığı <2 mm olsa bile ülserasyon gösteren tümörlerde de SLNB yapılması düşünülmelidir. Bazı gruplar intraoperatif SLNB ile lenf nodlarının daha iyi görüntülendiğini ileri sürmektedir. Bu bilgiye dayanarak intraoperatif SLN değerlendirmesi önerilir, ancak olası iatrojenik tümör diseminasyonundan kaçınmak veya yüksek risk faktörleri için ayrıntılı histopatolojik değerlendirmeye zaman sağlamak amacıyla başka gruplar tarafından bu görüşe karşı çıkılmaktadır.^{36,37} Pozitif bir SLN tespit edildiğinde boyun diseksiyonu planlanmalıdır ve hastalığın derecesine bağlı olarak radyoterapi, kemoterapi, yüksek doz interferon veya biyokemoterapi şeklinde adjuvan tedaviler önerilebilir.³³ KM'de SLNB'nin pozitiflik oranı %11 ila %16 arasındadır ve bildirilen yanlış negatiflik oranı (örneğin SLNB ile mikrometastazların dışlanması rağmen izlem sırasında nodal metastaz gelişimi) %8'e kadar düşmektedir. Bununla birlikte, izlem süresi açısından yanlış negatifliğin tanımı konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır.³⁷ SLNB'yi destekleyen yakın tarihli bir

çalışmada Esmali ve ark.³⁸ ardışık 88 hastanın 31'ine SLNB yapmış ve SLN sonucunun pozitif olması ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı ilişki olduğunu bildirmiştir. Yazarlar SLN pozitifliğinin prognozun güçlü bir belirteci olduğu ve bu nedenle yüksek riskli hastaların sınıflandırılmasında ve adjuvan tedavi alacak hastaların belirlenmesinde SLNB'nin yardımcı olduğu sonucuna varmışlardır.³⁸

Prognoz

Günümüze kadar yapılan çok sayıda popülasyon bazlı veya klinik çalışmada lokal nüks oranları, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları, lokal nüks için risk faktörleri ve uzak metastaz için risk faktörleri bildirilmiştir. Çoğunlukla son on yılda tanımlanan bu faktörler klinik ve histopatolojik olarak sınıflandırılabilir.

a) Klinik

Lokal nüks oranları, mortalite oranları ve hastalık prognozuyla ilişkili klinik faktörler Tablo 2'de listelenmiştir.^{2,3,9,10,14,32,39,40,41,42,43,44,45,46} Yetmiş hastanın dahil edildiği yakın tarihli bir çalışmada irisin açık renk olması ve tümör pigmentasyonunun düşük olması ile ilişkilendirilmiş ve tümör pigmentasyonunun az olması hem tekli hem çok değişkenli analizlerde metastaz oluşumu ve ölümle ilişkili bulunmuştur.⁴⁷ Nüks, çok değişkenli analizde düşük tümör pigmentasyonu ile ilişki bulunurken tek değişkenli analizde ilişkili bulunmamıştır.⁴⁷ Bu bilgi, 177'i nüks gelişen olgudan oluşan toplam 444 KM olgusunun dahil edildiği büyük bir seri ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada primer tümör pigmentasyonunun düşük olması ile yüksek nüks oranı, nükslerin düşük pigmentasyonlu olması, metastaz ve ölüm riskinin yüksek olması ilişkili bulunmuş, ancak düşük pigmentasyonlu nükslerin metastaz veya ölüm riski taşımadığı bildirilmiştir.¹³

b) Histopatolojik

KM için kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkili histopatolojik kriterler tümörle ilişkili lenfanjiyogenez varlığı, tümörün lenfositik infiltrasyon göstermesi, tümör kalınlığının 2 mm'den fazla olması, yüzey ülserasyonu varlığı, invazyon derinliğinin artması, cerrahi olarak tamamen çıkartılamaması, mitotik belirti sayısının 10 yüksek büyütme alanında 5'ten fazla olması, pagetoid büyüme paterni ve fokal enflamasyon izlenmesidir.¹⁷ KM'nin kökeninin prognoz üzerinde doğrudan bir etkisi yoktur, ancak PAM kaynaklı KM'lerin tekrarlama eğilimi vardır.¹⁷ PAM eksizyonu sonrası cerrahi sınırların tümörden temiz olması durumunda nüks oranının 5 yılda %26, 15 yılda ise %65 olduğu bildirilmiştir.²

Moleküler düzeyde, kemokinler ve kemokin reseptörleri, konjonktiva melanomunu da içeren çeşitli malignitelerin metastatik yayılımı destekleyen potansiyel trofik faktörler olarak çalışılmıştır.⁴⁸ Kemokin reseptörleri CXCR4 ve CCR10 için immünreaktivite skorlarının, melanositik konjonktiva lezyonlarının KM'ye ilerlemesi ile ilişkili olduğu ve nevüsle melanom arasında anlamlı farklılıklar olduğu ve CXCR4 upregülasyonunun KM'nin metastatik potansiyeli ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴⁸

Tablo 2. Literatürde KM için bildirilen lokal nüks, metastaz ve sağkalım oranları ile prognostik faktörler

Çalışma grubu	Yıl	Bildirilen lokal nüks oranları	Metastaz için bildirilen oranlar	Bildirilen ölüm oranları	Ayrıntılar	Sağkalım (S) veya metastaz (M) için kötü prognostik göstergeler (BM: Çalışmada belirtilmişse bölgesel metastaz kullanılmıştır)	Lokal nüks için kötü prognostik göstergeler (LN)
Larsen ³	2016	%48	-	-	139 hasta Medyan yaş: 67 (14-100) yıl	- Ekstrabulber yerleşim (S) - Lokal invazyon (M) - T1 ve T2 (M) ile kıyasla T3 - T1'de melanoma bağlı ölümlerin daha az görülür - Lokal nüks (M, S) - İnsizyonel biyopsi (M) - Adjuvan tedavi yapılmaması (M, S) - Tümör kalınlığı >2 mm (S), sadece tek değişkenli analizde anlamlı	- Adjuvan tedavi yapılmaması - T evresi LN ile ilişkili değildi
Sheng ve ark. ³⁹	2015	%30,5 yıllık nüks olmadan sağkalım: %58,3	%45, 5 yıllık metastaz olmadan sağkalım: %51,3	5 yıllık genel sağkalım: %65,5	53 hasta Medyan izlem süresi: 37 (3-101) ay	- T evresinin ileri olması (M, S) - Tümör kalınlığının fazla olması (M) - Lokal rezeksiyon (M, S) - Adjuvan tedavi yapılmaması (M, S) - Tutulmuş kadranların artması (M)	- T evresinin ileri olması - Tümör kalınlığının fazla olması - Lokal rezeksiyon - Adjuvan tedavi yapılmaması
Anastassiou ve ark. ⁴⁰	2002	%49	-	%24,6'sı hastalığa bağlı nedenlerden kaybedilmiş, 5 yıllık tümöre bağlı mortalite: %32	69 hasta Medyan yaş: 60 (14 -80) yıl Medyan izlem süresi: 67 (15 -360) ay	- Yerleşim: palpebral konjonktiva, karinkül, plika veya forniks (S) - Substantia propria dan daha derin invazyon (S) - Tam olmayan ekzisyon (S) - Nodüler komponenti olan tümör (Adjuvan tedavi M veya S ile ilişkili bulunmamış)	- Düzensiz pigmentasyon - Tam olmayan ekzisyon - Substantia propria dan daha derin invazyon - Epiteloid tümör hücreleri
Yousef ve Finger ⁴⁴	2012	1-5 yılda %33	%19	Hastalığa bağlı nedenlerle %12, miyokard enfarktüsü ile %2	42 hasta Medyan yaş: 61 (9 -90) yıl	- Kalınlığa 0,5 mm'den fazla olması (M) - Orbita, göz kapığı veya sinüslerin invazyonu (M) - Melanom in situ yerine KM (M) - Tümör nüksü (M) - Klinik ve patolojik T evrelerinde artış (M)	- Birden çok kadranı tutan tümörler - Kalınlığa 0,5 mm'den fazla olması - Klinik ve patolojik T evrelerinde artış - Tümörün çok odaklı olması - Daha önce tedavi edilmiş lezyonlar
Shields ve ark. ²	2011	-	5 ve 10 yıllık oranlar: PAM için %5, kökenliler için %9; nevis kökenliler için %10, %9; de novo KM için %17, %35	5 ve 10 yıllık oranlar: PAM kökenliler için %5, %9; nevis kökenliler için %0, %9; de novo KM için %17, %35	382 ardışık olgu, %74'ü PAM kökenli, %7'si nevis kökenli, %19'u de novo Medyan yaş: 62 yıl %40 önceden tedavi görmüş Medyan izlem süresi: 52 ay	- De novo tümörler (M, S) - Nodüler tümör (M, S) - Palpebral yerleşim (M) - Orbita invazyonu (M) - Fornikse yerleşim (S)	-
Missorten ve ark. ⁹	2005	Medyan 6,8 yıllık (0,1 -51,5) takipli 112 hasta %62,6	%21 bölgesel metastaz, %25 uzak metastaz (ortalama 4,37 yıl)	5., 10. ve 15. yılda tümöre bağlı sağkalım: %86,3, %72, %67	194 hasta Medyan yaş: 58 yıl Orbita eksantrasyonu oranı %30	- Tümör kalınlığının artışı (BM, S) - Tümör çapının artışı (BM) - Epibulber olmayan tümörler (S) - Çok odaklı tümörler (S)	- Epibulber olmayan tümörler - Eksizyon + adjuvan radyoterapi ile daha az LN (LN atlayan metastazlardan etkilenmemiş)
Tuomaala ve ark. ¹⁰	2002	5 yıllık kümülatif LN oranı: 0,36	-	Melanoma bağlı 5 ve 10 yıllık mortaliteler: 0,20, 0,38	85 hasta Medyan yaş: 60 (20-90) yıl	- Limbal olmayan yerleşim (S) - Tümör kalınlığının artışı (S) - Lokal nüks (S) - En büyük bazal çapın artışı (S)	Limbal olmayan yerleşimde LN'nin daha kısa sürede geliştiği tahmin ediliyor

Tablo 2 devamı

Tuomaala ve Kivela ³²	2004	-	20 hasta (%45'inde önce BM mevcuttu) 10 yıllık BM insidansı: %11, UM: %18	-	85 hasta BM'den UM'ye kadar geçen medyan süre: 1 yıl Tanıdan metastaza kadar geçen medyan süre: 2,6 yıl BM'ye kadar geçen medyan süre: 2,3 yıl UM'ye kadar geçen medyan süre: 3,4 yıl	• Tümör kalınlığının 2 mm'den fazla olması (BM,UM) • Limbal olmayan tümörler (UM) • (Önce BM gelişenlerde sağkalım önce UM gelişenlerden daha iyiydi)	-
Tuomaala ve ark. ⁴¹	2007	%36 5 ve 10 yıllık kümülatif olasılıklar: %34, %36	-	Tümöre bağlı ölüm: %30 5 ve 10 yıllık sağkalım olasılıkları: %83, %67	85 hastanın 70 tümörü Medyan yaş: 60 (20-90) yıl	• Limbal olmayan yerleşim (S) • Nüks (S) • Tümör kalınlığında artış (S)	Nüks için geçen sürede kısalma: Epiteloid hücrelerin yokluğu En büyük 10 çekirdeğin ortalama çapının düşük olması Mitotik sayının artışı Tümör palpebral konjonktivada ise nüks daha sık
Esmaeli ve ark. ⁴²	2012	-	Bölgesel metastaz: %16, uzak metastaz: %20	%23	46 ardışık olgu Medyan yaş: 62 yıl Medyan izlem süresi: 40 ay	• Tümör kalınlığının 2 mm'den fazla olması (BM, S) • Histolojik ülserasyon (BM, S) • Mitotik sayı > 1/mm³ (BM,S) • Vasküler invazyon (S) • Epiteloid hücre tipi (S) • Mikrosatellitrozis (S)	-
Damato ve Coupland ⁴³	2009	40 kişiden 6'sında nüks	-	11 hasta öldü (4 metastaza bağlı ölüm, 7 tümör ile ilişkisiz ölüm)	56 KM hastası (40 primer), Ortalama yaş: 61 (24-88) yıl Medyan izlem süresi: Primer tümörler için 2,7 yıl	• Yetersiz cerrahi (S)	Mediyal tümörler Radyoterapisiz tedavi Yetersiz cerrahi
Werschnik ve Lommatzsch ⁴⁴	2002	%52	%11,8 bölgesel metastaz, %20 uzak metastaz	10 yıllık sağkalım oranı: %62,5 (tüm nedenlere bağlı mortalite), %77,7 (melanoma bağlı ölümler)	85 hasta Ortalama yaş: 55,1 yıl	• Hasta yaşının 55 yıldan büyük olması (S) • TNM evresinin ileri olması (S) • Limbal olmayan yerleşim (S)	Limbal olmayan yerleşim TNM evresinin ileri olması Tek başına ekizyon (adjuvan tedavi olmadan)
Paridaens ve ark. ⁴⁵	1994	%44,9'unda nüks yoktu	%11,3 bölgesel metastaz	5 ve 10 yıllık sağkalım oranları: %82,9, %69,3	256 ardışık olgu	• Epibulber olmayan tümörler (S) • Karşık hücre tipi (S) • Lenfatik invazyon (S) • Epibulber tümörlerin çok odaklı olması (S) • Epibulber olmayan tümörlerin kalınlığının >4 mm'den büyük olması (S)	-
Abt ve ark. ⁴⁶	2019	-	-	5 ve 10 yıllık sağkalım oranları: %71,3, %49,6	644 konjonktiva melanomu olgusunun popülasyona dayalı retrospektif çalışması Tanı yaşı ortalaması: 62,1 yıl Ortalama izlem süresi: 6,4 yıl Ortalama sağkalım süresi: 77,2 ay	• İleri yaş (S) • Erkek cinsiyet (S) • T4 tümörler (S) • N1 tümörler (S)	-

: Mevcut değil, S: Sağkalım, M: Metastaz, BM: Bölgesel metastaz, UM: Uzak metastaz, LN: Lokal nüks, TNM: Tümör, nod, metastaz

- : Mevcut değil, S: Sağkalım, M: Metastaz, BM: Bölgesel metastaz, UM: Uzak metastaz, LN: Lokal nüks, TNM: Tümör, nod, metastaz

Evreleme

KM'yi klinik ve histopatolojik olarak sınıflandırmak için, birkaç on yıl önce kutanöz melanomun Clark-McGovern sınıflandırması kısmi başarı ve belirli kısıtlılıklar ile uyarlanmıştır, çünkü özellikle konjonktiva deriden farklı olarak papiller dermisten yoksundur ve lezyonun dikey büyümesi düzgün bir şekilde değerlendirilememektedir. Makroskopik düzeyde hastalık fokal/nodüler veya diffüz/yaygın olarak

sınıflandırılabilir. PAM ile birlikte olmayan KM'nin aksine, PAM ile birlikte görülen KM'de çoğunlukla melanositik atipi ve palpebral konjonktiva tutulumu gibi metastaz için diğer risk faktörleri mevcuttur; bu nedenle PAM ile birliktelik gösteren ve göstermeyen KM ayrı ayrı sınıflandırılmalıdır.

KM için en güncel AJCC Tümör (T), Nod (N), Metastaz (M) evrelemesi tümör yeri ve boyutuna (T), lenf nodu durumuna (N) ve metastaz varlığına (M) göre bir evreleme yapılmasına olanak sağlamaktadır (Tablo 3).²⁰ Bu evreleme sisteminde, T

Tablo 3. KM için 8. Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) Sınıflamasına göre TNM tanımları²⁰

Klinik tümör kategorisi (c)	Klinik tümör kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Bulber konjonktiva tümörü
T1a	<1 kadran
T1b	≥1 ila <2 kadran
T1c	≥2 ila <3 kadran
T1d	≥3 kadran
T2	Bulber olmayan (forniks, palpebral, tarsal) konjonktiva tümörü ve karüncülü tutan tümör
T2a	Bulber olmayan konjonktivanın ≤1 kadranını tutan tümör, karüncül tutulumu yok
T2b	Bulber olmayan konjonktivanın >1 kadranını tutan tümör, karüncül tutulumu yok
T2c	Bulber olmayan konjonktivanın ≤1 kadranını tutan tümör, karüncül tutulumu var
T2d	Bulber olmayan konjonktivanın >1 kadranını tutan tümör, karüncül tutulumu var
T3	Lokal invazyon gösteren herhangi bir büyüklükte tümör
T3a	Bulbus
T3b	Göz kapağı
T3c	Orbita
T3d	Nazolakrimal kanal ve/veya lakrimal kese ve/veya paranasal sinüsler
T4	Santral sinir sistemi invazyonu gösteren herhangi bir büyüklükte tümör
N kategorisi	N kriterleri
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var
M kategorisi	M kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
Patolojik tümör kategorisi (p)	Patolojik tümör kriterleri
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Konjonktiva epiteli ile sınırlı melanom
T1	Bulber konjonktiva tümörü
T1a	Kalınlığı 2,0 mm'den fazla olmayan substantia propria invazyonu görülen bulber konjonktiva tümörü
T1b	Kalınlığı 2,0 mm'den fazla olan substantia propria invazyonu görülen bulber konjonktiva tümörü
T2	Bulber olmayan (forniks, palpebral, tarsal) konjonktiva tümörü ve karüncülü tutan tümör
T2a	Kalınlığı 2,0 mm'den fazla olmayan substantia propria invazyonu görülen bulber olmayan konjonktiva tümörü
T2b	Kalınlığı 2,0 mm'den fazla olan substantia propria invazyonu görülen bulber olmayan konjonktiva tümörü
T3	Lokal invazyon gösteren herhangi bir büyüklükte tümör
T3a	Bulbus
T3b	Göz kapağı
T3c	Orbita
T3d	Nazolakrimal kanal ve/veya lakrimal kese ve/veya paranasal sinüsler
T4	Paranasal sinüslerin ve/veya merkezi sinir sistem invazyonu gösteren herhangi bir büyüklükte tümör

evresinin düşük olması, daha az yayılımın ile koreledir. AJCC 7. TNM evrelemesine göre, KM'de sağkalım lokal nüks, lenf nodu metastazı ve ölüm ile koreledir ve T1 tümörlerin T2 ve T3 hastalıktan daha az risk oluşturduğu bulunmuştur.⁴⁹ Karunküler tümörlerin diğer bulber olmayan tümörlerden ayrılması ve melanom in situ anlamına gelen Tis teriminin kullanımı ilk olarak 7. TNM evrelemesinde başlamıştır ve güncel 8. sürümde ise geliştirilmiştir. Yapılan güncellemeler Tis ile ilgili patolojik tanı, patolojik evrelemede substantia propria invazyonunun için 2 mm derinlik eşiğinin belirlenmesi ve biyopsi kriterlerinden N0 kategorisinin çıkarılması yer almaktadır.²⁰ Ayrıca PAM teriminin klinik olarak da kullanılması ve alta yatan sürecin, melanoz veya melanositoz olsun, hastalığın yayılımı ile birlikte patolojik olarak raporlanması önerilmektedir.²⁰

KM'nin 8. AJCC evrelemesi, 288 hastanın 288 gözünü içeren geniş ölçekli, çok merkezli uluslararası bir çalışma ile sınanmıştır. Çalışmada cT2 ve cT3 tümörlerin cT1'e göre ve pT2 ve pT3 tümörlerin ise pT1'e göre daha yüksek mortalite oranına sahip olduğu doğrulanmıştır.⁵⁰ Ayrıca tümör kalınlığı, ülserasyon ve tümör invazyonunun mortalite için bağımsız risk faktörleri olduğu ancak karunkül veya plika tutulumu ise bağımsız risk faktörler olmadığı bildirilmiştir.⁵⁰ Bu kadar nadir bir kanser için geniş bir kohorta sahip olmasına rağmen, bu çalışmada alt grup analizleri yapılmamıştır ve metastazın mortaliteye eşdeğer olduğu varsayılmıştır. Esmaeli⁵¹ tümör kalınlığı ve ülserasyon gibi patolojik faktörlerin prognostik belirteçler olduğunun altını çizmiş ve bu faktörlerin AJCC evrelemesine dahil edilmesini önermiştir. Tümör kalınlığının mortalite üzerindeki kesin etkisini incelemek için pT1a, pT1b, pT2a ve pT2b'nin kümülatif mortalitelerinin ayrıntılı bir alt grup analizinin yapılması da önerilmiştir.⁵¹ Diğer çalışmalarda, pozitif SLNB'nin bir prognostik faktör olarak gelecekte AJCC evrelemesine dahil edilecek faktörler arasına eklenebileceği belirtilmiştir.^{36,49} Tümörün bulber yerleşimli olup olmadığı veya karunküler yerleşimli olup olmadığından ziyade tümör kalınlığı ve histolojik ülserasyonun, nodal metastaz, uzak metastaz ve melanoma bağlı ölüm için en güçlü belirteçler olduğu bildirilmiştir.³⁸ Bu kısmen, T kategorisinin klinik ve patolojik sınıflandırması arasındaki tutarsızlıktan kaynaklanmaktadır çünkü Tis T1, T2 ve hatta T3 olmak üzere çok çeşitli klinik T kategorisine girebilmektedir.³⁸ Bu sorun, Tis lezyonları metastaz analizinden çıkartarak çözülmektedir. Tis lezyonların uzak metastazlara veya ölüme neden olması beklenmediğinden, bu sayede kalınlık ve ülserasyonun etkilerini tam olarak değerlendirmek mümkün olmaktadır.³⁸ Sonuç olarak, kutanöz melanoma benzer şekilde, tümör kalınlığı ve ülserasyonun, gelecekte AJCC evrelemesine daha belirgin bir şekilde dahil edilmesi olasıdır.

Sonuç

KM nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, genel sağkalım üzerinde ciddi bir etkisi olabilir. Özellikle bazı hasta serilerinde insidansının artış eğilimi gösterdiği bildirilmektedir. Hastalığın tanısında, ek bulgularının

belirlenmesinde ve izleminde biyomikroskopi vazgeçilmez iken, diğer görüntüleme yöntemleri yardımcı araçlar olarak kullanılabilir. Literatürde önerilen endikasyonlar için metastatik testler ve SLNB yapılmalıdır. Genel sağkalım için daha kesin göstergeler oluşturacak yeni prognostik faktörler tanımlandığından evreleme sistemi hala geliştirilmeye devam etmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.K., İ.K., Konsept: H.K., İ.K., Dizayn: İ.K., Veri Toplama veya İşleme: İ.K., Analiz veya Yorumlama: İ.K., Literatür Arama: İ.K., Yazan: H.K., İ.K.,

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Lim LA, Madigan MC, Conway RM. Conjunctival melanoma: a review of conceptual and treatment advances. Clin Ophthalmol. 2013;6:521-531.
2. Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, Schwartzstein H, George NS, Lally SE, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival melanoma: outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. Ophthalmology. 2011;118:389-395.
3. Larsen AC. Conjunctival malignant melanoma in Denmark. Epidemiology, treatment, and prognosis with special emphasis on tumorigenesis and genetic profile. Acta Ophthalmol. 2016;94:1-27.
4. Seregard S. Conjunctival melanoma. Surv Ophthalmol. 1998;42:321-350.
5. Yu GP, Hu DN, McCormic S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? Am J Ophthalmol. 2003;135:800-806.
6. Shields CL, Alset AE, Boal NS, Casey MG, Knapp AN, Sugarman JA, Schoen MA, Gordon PS, Douglass AM, Sioufi K, Say EA, Shields JA. Conjunctival tumors in 5002 cases. Comparative analysis of benign versus malignant counterparts. The 2016 James D. Allen lecture. Am J Ophthalmol. 2017;173:106-133.
7. Dalvin LA, Salomão DR, Patel SV. Population-based incidence of conjunctival tumours in Olmsted County, Minnesota. Br J Ophthalmol. 2018;102:1728-1734.
8. Isager P, Østerlind 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.
9. 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.
10. Tuomaala S, Eskelin S, Tarkkanen A, Kivelä T. Population-based assessment of clinical characteristics predicting outcome of conjunctival melanoma in whites. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:3399-3408.
11. Triay E, Bergman L, Nilsson B, All-Ericsson C, Seregard S. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. Br J Ophthalmol. 2009;93:1524-1528.
12. Ghazawi FM, Darwich R, Le M, Jfri A, Rahme E, Burnier JV, Sasseville D, Burnier MN Jr, Litvinov IV. Incidence trends of conjunctival malignant melanoma in Canada. Br J Ophthalmol. 2019;104:23-25.
13. Brouwer NJ, Marinkovic M, Luyten GPM, Shields CL, Jager MJ. Pigmentation of conjunctival melanoma recurrences and outcome. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019;257:1783-1788.

14. Yousef YA, Finger PT. Predictive value of the seventh edition American Joint Committee on Cancer staging system for conjunctival melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:599-606.
15. Brownstein S. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Cancer Control*. 2004;11:310-316.
16. Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology*. 1989;96:147-166.
17. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Hum Pathol*. 1985;16:136-143.
18. Zimmerman LE. Criteria for management of melanosis. *Arch Ophthalmol*. 1966;76:307-308.
19. Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye (Lond)*. 2013;27:142-152.
20. Coupland SE, Barnhill R, Conway RM, Damato BE, Esmali B, Albert DM, Auw-Hädrich C, Chévez-Barrios P, Grossniklaus HE, Heegaard S, Holbach LM, Kivelä T, Pavlick AC, Pe'er C, Shields C, Singh AD, Wittekind CW, Williams MD, Prieto VG, Finger PT. Conjunctival melanoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, Sullivan DC, Jessup JM, Brierley JD, Gaspar LE, Schilsky RL, Balch CM, Winchester DP, Asare EA, Madera M, Gress DM, Meyer LR, eds. *AJCC Cancer Staging Manual* (8th ed). Switzerland; Springer; 2017:795-803.
21. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, Marr BP, Benavides R, Thangappan A, Phan L, Eagle RC Jr. Primary acquired melanosis of the conjunctiva. Risks for progression to melanoma in 311 eyes The 2006 Lorenz E Zimmerman Lecture. *Ophthalmology*. 2008;115:511-519.
22. Kocaoglu FA. Biopsy in ocular oncology. *Turk J Ophthalmol*. 2014;44:49-54.
23. Damato B, Coupland SE. Clinical mapping of conjunctival melanomas. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1545-1549.
24. Keijser S, van Luijk CM, Missotten GS, Veselic-Charvat M, de Wolff-Rouendaal D, de Keizer RJ. Predictive value of exfoliative cytology in pigmented conjunctival lesions. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:188-191.
25. Paridaens AD, McCartney AC, Curling OM, Lyons CJ, Hungerford JL. Impression cytology of conjunctival melanosis and melanoma. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:198-201.
26. Cinotti E, La Rocca A, Labeille B, Grivet D, Tognetti L, Lambert V, Kaspi M, Nami N, Firmiani M, Perrot JL, Rubegni P. Dermoscopy for the diagnosis of conjunctival lesions. *Dermatol Clin*. 2018;36:439-449.
27. Wilson JW, Vajzovic L, Robles FE, Cummings TJ, Mruthyunjaya P, Warren WS. Imaging microscopic pigment chemistry in conjunctival melanocytic lesions using pump-probe laser microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:6867-6876.
28. Robles FE, Wilson JW, Warren WS. Quantifying melanin spatial distribution using pump-probe microscopy and a 2-D morphological autocorrelation transformation for melanoma diagnosis. *J Biomed Opt*. 2013;18:120502.
29. Nanji AA, Sayyad FE, Galor A, Dubovy S, Karp CL. High-resolution optical coherence tomography as an adjunctive tool in the diagnosis of corneal and conjunctival pathology. *Ocul Surf*. 2015;13:226-235.
30. Cinotti E, Singer A, Labeille B, Grivet D, Rubegni P, Douchet C, Cambazard F, Thuret G, Gain P, Perrot JL. Handheld in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of eyelid margin and conjunctival tumors. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135:845-851.
31. Khattak S, Gupta N, Zhou X, Pires L, Wilson BC, Yucel YH. Non-invasive dynamic assessment of conjunctival melanomas by photoacoustic imaging. *Exp Eye Res*. 2019;179:157-167.
32. Tuomaala S, Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology*. 2004;111:816-821.
33. Esmali B, Wang X, Youssef A, Gershenwald JE. Patterns of regional and distant metastasis in patients with conjunctival melanoma: experience at a cancer center over four decades. *Ophthalmology*. 2001;108:2101-2105.
34. Missotten GS, de Wolff-Rouendaal D, de Keizer RJ. Screening for conjunctival melanoma metastasis: literature review. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 2007;306:23-30.
35. Tuomaala S, Kivelä T. Sentinel lymph node biopsy guidelines for conjunctival melanoma. *Melanoma Res*. 2008;18:235.
36. Aziz HA, Gastman BR, Singh AD. Management of conjunctival melanoma: critical assessment of sentinel lymph node biopsy. *Ocul Oncol Pathol*. 2015;1:266-273.
37. Cohen VML, Tsimpida M, Hungerford JL, Jan H, Cerio R, Moir G. Prospective study of sentinel lymph node biopsy for conjunctival melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1525-1529.
38. Esmali B, Rubin ML, Xu S, Goeppfert RP, Curry JL, Prieto VG, Ning J, Tetzlaff MT. Greater tumor thickness, ulceration, and positive sentinel lymph node are associated with worse prognosis in patients with conjunctival melanoma: implications for future AJCC classifications. *Am J Surg Pathol*. 2019;43:1701-1710.
39. Sheng X, Li S, Chi Z, Si L, Cui C, Mao L, Lian B, Tang B, Wang X, Yan X, Kong Y, Dai J, Guo J. Prognostic factors for conjunctival melanoma: a study in ethnic Chinese patients. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:990-996.
40. 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;86:163-167.
41. Tuomaala S, Toivonen P, Al-Jamal R, Kivelä T. Prognostic significance of histopathology of primary conjunctival melanoma in Caucasians. *Curr Eye Res*. 2007;32:939-952.
42. Esmali B, Roberts D, Ross M, Fellman M, Cruz H, Kim SK, Prieto VG. Histologic features of conjunctival melanoma predictive of metastasis and death (an American Ophthalmological thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2012;110:64-73.
43. Damato B, Coupland SE. An audit of conjunctival melanoma treatment in Liverpool. *Eye (Lond)*. 2009;23:801-809.
44. Werschnik C, Lommatzsch PK. Long-term follow-up of patients with conjunctival melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:248-255.
45. Paridaens AD, Minassian DC, McCartney AC, Hungerford JL. Prognostic factors in primary malignant melanoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 256 cases. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:252-259.
46. Abt NB, Zhao J, Huang Y, Eghrari AO. Prognostic factors and survival for malignant conjunctival melanoma and squamous cell carcinoma over four decades. *Am J Otolaryngol*. 2019;40:577-582.
47. Brouwer NJ, Marinkovic M, Luyten GPM, Shields CL, Jager MJ. Lack of tumour pigmentation in conjunctival melanoma is associated with light iris colour and worse prognosis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103:332-337.
48. van Ipenburg JA, de Waard NE, Naus NC, Jager MJ, Paridaens D, Verdijk RM. Chemokine receptor expression pattern correlates to progression of conjunctival melanocytic lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:2950-2957.
49. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash S, Lally SE, Shields JA. American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012;5:313-323.
50. Jain P, Finger PT, Damato B, Coupland SE, Heimann H, Kenawy N, Brouwer NJ, Marinkovic M, Van Duinen SG, Caujolle JP, Maschi C, Seregard S, Pelayes D, Folgar M, Yousef YA, Krema H, Gallie B, Calle-Vasquez A; American Joint Committee on Cancer Ophthalmic Oncology Task Force. Multicenter, international assessment of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual for conjunctival melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137:905-911.
51. Esmali B. Inclusion of histologic ulceration and tumor thickness in future American Joint Committee on Cancer T category definitions for conjunctival melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137:912-913.