

Konjonktiva Malign Melanomlarında Klinik AJCC Sınıflandırmasına Göre Tedavi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Treatment Results According to Clinical AJCC Staging in Conjunctival Malignant Melanoma

- Hilal NALCI,^a
 ● A. Kaan GÜNDÜZ,^a
 ● Feyza TÜNTAŞ BİLEN,^a
 ● S. Kenan KÖSE,^b
 ● Batuhan BAKIRARAR^b

^aGöz Hastalıkları AD,

^bBiyostatistik AD,
 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Ankara

Received: 18.04.2017

Received in revised form: 19.03.2018

Accepted: 19.03.2018

Available online: 24.04.2018

Correspondence:

Hilal NALCI
 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Göz Hastalıkları AD, Ankara,
 TÜRKİYE/TURKEY
 hilalnalcı@hotmail.com

ÖZET Amaç: Konjonktiva malign melanomlu (Konj MM) hastalarımızda tedavi sonuçlarının Amerikan Kanser Ortak Komitesi "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" klinik sınıflandırmasına göre değerlendirilmesi. **Gereç ve Yöntemler:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında Konj MM tanısı ile tedavi edilen 24 hasta AJCC sınıflaması sekizinci edisyona göre retrospektif olarak evrelendi. Primer tümör evresi T1 veya T2 olan hastalarda standart tedavi olarak total eksizyonel biyopsi (TEB)+kriyoterapi ve gerek duyulduğunda alkol epitelyektomi, yüzeysel sklerektomi ve amniyon membran transplantasyonu (AMT) uygulandı. T3 evre hastalarda ekzenterasyon uygulandı. Patolojide cerrahi sınırdaki tümör saptanması durumunda adjuvan tedavi olarak %0,04'lük topikal mitomisin C veya stronsiyum-90 brakiterapi uygulandı. **Bulgular:** Hastaların 14 (%58,3)'ü erkek, 10 (%41,7)'ü kadın idi. Ortalama yaş 52,67±13,59 yıl saptandı. Ortalama izlem süresi 52,0±47,29 ay idi. Hastaların 12 (%50,0)'si T1a, 2 (%8,3)'si T1b, 4 (%16,7)'ü T2a, 1 (%4,2)'i T2b, 3 (%12,5)'ü T2c ve 2 (%8,3)'si T3c evredeydi. T1 ve T2 evrede TEB ve kriyoterapiye ek olarak 6 (%27,0) hastada AE, 1 (%4,5)'inde yüzeysel sklerektomi ve 4 (%18)'inde geniş yüzeysel defekti nedeni ile AMT uygulandı. Evresi T3 olan 2 (%8,3) hastada primer ekzenterasyon yapıldı. On üç (%54,17) hastada ilk cerrahi sonrasında patoloji sonucuna göre cerrahi sınır pozitif idi. Bunların 8 (%61,5)'i evre T1, 5 (%38,5)'i evre T2 idi. Bunlardan 8 hastanın 7 (%87,5)'sine topikal mitomisin C, 1 (%12,5)'ine stronsiyum-90 brakiterapi uygulandı. İzlem boyunca 24 hastanın 8 (%33,3)'ünde nüks gelişti. Kaplan Meier analizine göre, tedavi sonrası nüks için sağkalım süresi T1 evrede 167,93±16,45, T2 evrede 45,07±21,71 ay idi. T3 evrede nüks görülmedi. Nüks gelişen 6 (%75) hastaya TEB ve krioterapi uygulandı. Bir hastada orbita tutulumu, 2 hastada ise yaygın ve forniksleri tutan tümör nedeni ile sekonder ekzenterasyon uygulandı. Beş (%20,8) hastada metastaz mevcuttu. Bunların 4 (%80)'ünde lenf nodu tutulumu görüldü. Sistemik metastaz bölgeleri bir hastada beyin, birinde akciğer, birinde akciğer ve sürrenal bez, birinde ise saçlı deri idi. Kaplan Meier analizine göre, tedavi sonrası metastaz için sağkalım süresi T1 evrede 187,27±15,95, T2 evrede 80,74±22,69, ve T3 evrede 9,00±2,12 ay idi. Dört hasta metastaz ile yaşıyordu. Bir hastada pankreas kanseri nedeni ile, birinde konj MM metastazı nedeni ile ölüm görüldü. Diğer hastalar izlem süresi sonunda hastalıkla yaşamakta idi. **Sonuç:** Konj MM'lerde AJCC klinik sınıflandırmasına göre T2 grubu, benzer göz koruyucu tedavilerin uygulandığı T1 grubuna göre daha yüksek nüks riski taşımaktadır. Bu hastalarda daha yakın izlem ve adjuvan tedavi önerilebilmektedir. Metastaz, T2 ve T3 tümörlerde T1 grubuna göre daha sık görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: AJCC; konjonktiva malign melanomu; metastaz; nüks; prognoz

ABSTRACT Objective: To evaluate the treatment results according to American Joint Committee on Cancer clinical staging system in conjunctival malignant melanoma (conj MM). **Material and Methods:** Twenty four patients who were diagnosed with conj MM at Ankara University Faculty of Medicine, Ophthalmology Department were staged retrospectively according to AJCC 8th edition. Cases with T1 or T2 tumor stage underwent total excisional biopsy (TEB)+ cryotherapy. Alcohol epitheliectomy (AE), superficial sclerectomy (SS) and amniotic membrane transplantation (AMT) were performed as needed. T3 cases underwent exenteration. Adjuvant therapy with 0.04% mitomycin C (MMC) or strontium-90 brachytherapy were performed in cases with positive tumor borders in pathology reports. **Results:** Fourteen (58.3%) cases were males and 10 (41.7%) were females. Mean patient age was 52.67±13.59 years. Mean follow up time was 52.0±47.29 months. Tumor stage was T1a in 12 (50.0%), T1b in 2 (8.3%), T2a in 4 (16.7%), T2b in 1 (4.2%), T2c in 3 (12.5%), and T3c in 2 (8.3%) of the cases. For T1 and T2 stages, in addition to TEB and cryotherapy, AE was performed in 6 cases (27.0%), SS was performed in 1 (4.5%), and AMT due to large conjunctival defect in 4 (18%) of the cases. Two (8.3%) T3 cases underwent primary exenteration. Positive surgical margins were observed in 13 (54.17%) of the pathology reports. Eight (61.5%) of 24 cases with tumor positive borders were stage T1 and 5 (38.5%) were stage T2. Adjuvant topical MMC was used in 7 (87.5%), and Str-90 in 1 (12.5%) of the 8 cases with tumor-positive borders. During the follow-up recurrence was seen in 8 (33.3%) of the cases. According to the Kaplan Meier analysis recurrence-free survival was 167.93±16.45 months for stage T1, and 45.07±21.71 for stage T2. No recurrence was noted in T3 cases. Six (75%) of the recurrent cases underwent TEB+cryotherapy. Secondary exenteration was performed due to orbital involvement in 1 recurrent case, and due to diffuse fornical involvement in 2 recurrent cases. Metastasis occurred in 5 (20.8%) of the cases. Lymph node involvement was present in 4 (80%) of the metastatic cases. Systemic metastasis involved the lung in 1 case, lung and adrenal glands in 1 case, skin in 1 case and brain in 1 case. Metastasis-free survival time in T1, T2, and T3 cases was 187±15.95, 80.74±22.69, and 9.00±2.12 months respectively. One case died due to metastasis of conj MM, 1 patient died due to pancreatic cancer. Other cases were alive at the end of follow-up either with or without metastasis. **Conclusion:** AJCC stage T2 conj MMs carry a higher risk of recurrence compared to T1 cases which undergo similar eye-saving procedures. Close follow-up and adjuvant therapies may be offered in stage T2 cases. Metastasis is seen more frequently in T2 and T3 stages compared to T1.

Keywords: AJCC; conjunctival malignant melanoma; metastasis; recurrence; prognosis

Konjonktiva malign melanomu (Konj MM); konjonktival melanositlerin malign proliferasyonu ile oluşan, nadir görülen ve agresif seyreden bir tümördür. Tüm oküler tümörlerin %2-5'ini oluşturmaktadır.¹⁻³ Yakın zamanlarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, muhtemelen ultraviyole ışınlar maruziyetinin artması nedeniyle, konj MM'nin sıklığının arttığına dikkat çekilmektedir.^{4,5} Konjonktiva MM en sık beş ve altıncı dekadlarda görülmektedir. Kadın ve erkeklerde benzer oranda gelişmektedir.⁶

Konj MM tedavisinde T1 ve T2 evre tümörlerde primer eksizyon ve kriyoterapi temel yaklaşımdır.^{7,8} Konjonktival defektin primer kapatılmasının mümkün olmadığı durumlarda amniyon membran transplantasyonu (AMI) yapılmaktadır.⁹ Klinik veya histolojik değerlendirmeye göre, cerrahi sınırlarda tümör uzanımı varlığında adjuvan tedavi önerilmektedir. Adjuvan tedavi olarak topikal mitomisin C (MMC), topikal interferon-alfa 2b veya radyoterapi uygulanabilmektedir.¹⁰⁻¹³ T3 evre ile uyumlu göz kapağı tutulumu veya orbita içi yayılımı olan tümörlerde ekzentereyona başvurulmaktadır.¹⁴ Uygun tedaviye rağmen lokal nüks sıklığı yüksektir. Nüks oranları %36-62 olarak bildirilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Lenf nodu tutulumu %15-41, sistemik metastaz ise %18-45 oranında görülmektedir.¹⁶⁻¹⁸ Çeşitli çalışmalarda cerrahi teknik, cerrahi sınırda tümör mevcudiyeti ve adjuvan tedavi kullanılmaması tümör nüksü ile tümörün boyutu ve yerleşimi ile nüks ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir.^{16,19-22}

Konj MM'nin klinik evrelemede güncel olarak 2017 yılı başında yayımlanan Amerika Kanser Ortak Komitesi [American Joint Committee on Cancer (AJCC)] sekizinci edisyonu kullanılmaktadır (Tablo 1).²³ Bu sistemde tümör boyutları ve yerleşimi birlikte değerlendirilerek evrelendirme yapılmaktadır, bu nedenle AJCC evresinin nüks ve metastaz riskini belirlemede faydalı bir prognostik faktör olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur.^{18,22}

Bu çalışmada, kliniğimizde izlem altında olan konj MM hastalarının nüks ve metastaz oranlarının belirlenmesi, cinsiyet, tümör çapı, cerrahi sınırda tümör durumu, adjuvan tedavi ve AJCC sınıflandırmasına göre tümör evresi ile nüks ve metastaz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

TABLO 1: Konjonktiva malign melanomu, Amerikan Kanser Ortak Komitesi klinik sınıflaması sekizinci edisyonu.²³

Lokal yayılım			
TX	Primer tümör değerlendirilemedi		
T0	Primer tümöre dair kanıt yok		
T1	Bulber konjonktivaya sınırlı melanom		
T1a	1 kadran büyüklüğünde		
T1b	<1, >2 kadran büyüklüğünde		
T1c	<2, >3 kadran büyüklüğünde		
T1d	>3 saat kadranı		
T2	Bulber dışı konjonktivaya yayılmış melanom (palpebra, forniks, karüncül)		
T2a	Karüncülü tutmayan, ≤1 kadran büyüklüğünde		
T2b	Karüncülü tutmayan, >1 kadran büyüklüğünde		
T2c	Karüncülü tutan, ≤1 kadran büyüklüğünde		
T2d	Karüncülü tutan, >1 kadran büyüklüğünde		
T3	Lokal invazyon varlığı		
T3a	Göz küresi		
T3b	Göz kapağı		
T3c	Orbita		
T3d	Nazolakrimal kanal veya sinüsler		
T4	Santral sinir sistemi invazyonu		
Bölgesel lenf nodu tutulumu		Sistemik metastaz	
NX	Lenf nodu tutulumu değerlendirilemedi	M0	Uzak metastaz yok
N0a	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok, Biyopsi yapıldı	M1	Uzak metastaz var
N0b	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok, Biyopsi yapılmadı		
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu var		

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Helsinki İnsan Hakları Bildirgesi 2008 kriterlerine uygun olarak gerçekleştirilmiş ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalında, 2003-2017 yılları arasında konj MM nedeni ile tedavi edilen ve izlem süresi 12 ayın üzerinde olan 24 hastanın dosyası retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, boyutları, AJCC sınıflandırmasına göre evresi, uygulanan tedavi, nüks ve metastaz varlığı açısından değerlendirilmiştir. AJCC evrelemesi Tablo 1'de görülmektedir.²³ Primer tümör evresi T1 veya T2 olan hastalarda standart tedavi olarak total eksizyonel biyopsi (TEB)+ikili dondur boşalt kriyoterapi uy-

gulanmıştır. TEB sırasında tümör etrafında en az 3-4 mm sağlam doku çıkarılmıştır. Tümöre cerrahi aletlerle değmeden (no touch tekniği) cerrahi yapılmasına özen gösterilmiştir. Tümör skleraya yapışık ise yüzeysel sklerektomi, kornea tutulumu mevcut ise alkol epitelyektomi (AE), tümör boyutları geniş ve eksizyon sonrası konjonktiva primer kapatılmıyor ise taze hazırlanmış AMT yapılmıştır. Rekonstrüksiyon aşamasında temiz cerrahi aletler kullanılmıştır. T3 evre hastalarda ekzenterasyon uygulanmıştır. Ekzenterasyon öncesi insizyonel biyopsi ile histopatolojik tanı konmuştur.

Cerrahi sınırlarda tümör görülen hastalara %0,04'lük topikal MMC veya stronsiyum-90 brakiterapi uygulanmıştır. MMC günde dört kez, dört hafta süreyle, bir hafta verilir bir hafta verilmemek şeklinde uygulanmıştır. Stronsiyum-90 brakiterapi el aplikatörü ile her seferde 2.000 rad olmak üzere beş kürde toplam 10.000 rad dozunda uygulanmıştır. Tedavi sonrası hastalar postoperatif birinci gün, birinci hafta, birinci ay ve sonrasında üç aylık aralıklarla muayeneye çağırılmıştır. Primer tedavi sonrası aynı yerde tümörün tekrar görülmesi nüks olarak kabul edilmiştir. Nüks saptanan hastalarda yukarıdaki kriterlere uygun şekilde göz koruyucu tedavi veya sekonder ekzenterasyon uygulanmıştır.

Hastalara altı ayda bir lenf nodu muayenesi, karaciğer fonksiyon testleri, akciğer grafisi, batin ve boyun ultrasonografisi uygulanmıştır. Gerekli görülen hâllerde pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-BT) yapılmıştır. PET-BT'de lenf nodu metastazı şüphesi olan hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi uygulanmıştır.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 11.5 Windows sürümünde yapıldı. Nicel değişkenler için ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise sayı (yüzde) kullanıldı. İki kategorik değişken arasındaki ilişkiye bakmak için ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım dağılımı Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildi. Sağkalımı etkileyen faktörler Cox regresyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\leq 0,05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 24 hasta dâhil edildi. Hastaların 14 (%58,3)'ü erkek, 10 (%41,7)'u kadındı. Ortalama yaş $52,67 \pm 13,59$ (22-75) yıl idi. Hastaların 22 (%91,6)'sinde bulber konjonktivada, 9 (%37,5)'unda limbusta, 8 (%33,3)'inde palpebral konjonktivada ve 4 (%16,7)'ünde karünkülde tümör yayılımı mevcuttu. AJCC evrelemesine göre; hastaların 12 (%50,0)'si T1a, 2 (%8,3)'si T1b, 4 (%16,7)'ü T2a, 1 (%4,2)'i T2b, 3 (%12,5)'ü T2c ve 2 (%8,3)'si T3c evresinde idi. T4 evresinde hasta bulunmamakta idi (Tablo 2).

Tümör evresi T1 veya T2 olan 22 hastada primer tedavide total eksizyonel biyopsi ve kriyoterapiye ek olarak 6 (%27,0) hastada AE, 1 (%4,5) hastada yüzeysel sklerektomi uygulandı (Resim 1). 4 (%18) olguda geniş yüzey defekti nedeni ile AMT uygulandı (Resim 2). Evresi T3 olan 2 (%7,7) hastada primer ekzenterasyon yapıldı (Resim 3, 4). Onüç (%54,17) hastada ilk cerrahi sonrasında patoloji sonucuna göre cerrahi sınır pozitif idi. Bunların 8 (%61,5)'i evre T1, 5 (%38,5)'i evre T2 idi. Bunlardan sekiz hastanın 7 (%87,5)'sine topikal MMC, 1 (%12,5)'ine stronsiyum-90 brakiterapi uygulandı.

Tüm hastalar için ortalama izlem süresi $52,0 \pm 47,29$ (12-204) ay idi. İzlemede hastaların 8 (%33,3)'inde nüks gelişti (Resim 5). Kaplan Meier analizi ile tüm kohortta nüks için beş yıllık birikimli sağkalım oranı %68,5, nüks gelişene kadar geçen süre $114,13 \pm 20,07$ ay idi. Evre ile nüks arasında pozitif korelasyon saptandı. Buna göre; nüks için beş yıllık birikimli sağkalım sağkalım oranı T1 evrede %92,9, T2 evrede %21,4 idi. Nüks gelişene kadar geçen süre T1 evrede $167,93 \pm 16,45$ ay, T2 evrede $45,07 \pm 21,71$ ay olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$) (Tablo 3, Şekil 1). Buna karşılık, Kaplan Meier analizinde nüks ile kadın-erkek cinsiyet, cerrahi sınırda tümör mevcut olup olmaması ve adjuvan tedavi yapılıp yapılmaması arasında ilişki saptanmadı ($p=0,374$, $p=0,852$, $p=0,469$) (Tablo 3).

Nüks tedavisinde 6 (%75,0) hastada TEB+kriyoterapi, toplam 3 (%37,5) hastada sekonder ekzenterasyon uygulandı. Bu hastaların birinde T2

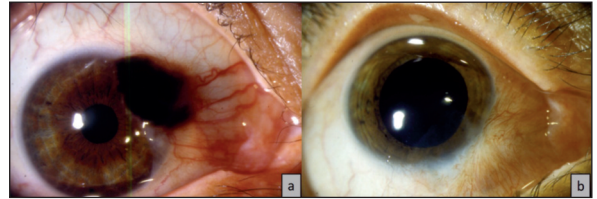
TABLO 2: Konjonktiva melanomlu hastaların demografik özellikleri, evre, tedavi, izlem süresi ve prognoz.

Cinsiyet	Yaş	Evre	Lenf Nodu Metastazı	Sistemik Metastaz	Primer tedavi	İzlem (ay)	Nüks Sayısı	Nüks Tedavisi	Prognoz
Erkek	57	T1a	N0b	M0	TEB+Krio+AE	64	0	-	Exitus -pankreas ca
Kadın	73	T1a	N0b	M0	TEB+Krio+AE	120	0	-	Sağ
Erkek	53	T1a	N0b	M0	TEB+Krio+AMT+MMC	12	0	-	Sağ
Erkek	42	T1a	N0b	M0	TEB+Krio+AE	109	0	-	Sağ
Kadın	60	T1a	N0b	M0	TEB+Krio+AE	36	0	-	Sağ
Kadın	47	T1a	N0b	M0	TEB+Krio	13	0	-	Sağ
Erkek	47	T1a	N0b	M0	TEB+Krio	62	1	TEB+Krio	Sağ
Erkek	72	T1b	N0b	M0	TEB+Krio+AE	20	0	-	Sağ
Erkek	45	T1b	N0b	M0	TEB+Krio+AMT	13	0	-	Sağ
Erkek	60	T1a	N0b	M0	TEB+Krio+Str90	204	3	TEB+Krio+Str90 TEB+Krio+MMC	Sağ
Erkek	40	T1a	N0b	M0	TEB+Krio	43	0	-	Sağ
Erkek	75	T1a	N0b	M0	TEB+Krio+AE	52	0	-	Sağ
Kadın	42	T1a	N0b	M0	TEB+Krio+MMC	28	0	-	Sağ
Erkek	46	T1a	N1	M1 (Saçlı deri)	TEB+Krio+MMC	62	0	-	Hastalıkla yaşıyor
Kadın	34	T2a	N0b	M0	TEB+Krio	31	0	-	Sağ
Erkek	22	T2a	N0b	M1 (Beyin)	TEB+Krio+AMT+MMC	15	0	-	Exitus
Erkek	40	T2a	N0b	M0	TEB+Krio+MMC	31	3	2XTEB+ Krio Ekzenterasyon	Sağ
Kadın	49	T2a	N0b	M0	TEB+Krio	134	1	TEB+Krio	Sağ
Erkek	67	T2b	N0b	M0	TEB+Krio+ Sklerektomi+AMT	13	1	Ekzenterasyon	Sağ
Kadın	47	T2c	N1	M0	TEB+Krio+MMC	18	1	TEB+Krio	Hastalıkla yaşıyor
Erkek	48	T2c	N1	M1 (Akciğer ve sürrenal bez)	TEB+Krio	54	1	TEB+Krio	Hastalıkla yaşıyor
Kadın	62	T2c	N0b	M0	TEB+Krio+MMC	48	1	Ekzenterasyon	Sağ
Erkek	68	T3c	N1	M1 (Akciğer)	Ekzenterasyon	40	0	-	Hastalıkla yaşıyor
Kadın	68	T3c	N0b	M0	Ekzenterasyon	12	0	-	Sağ

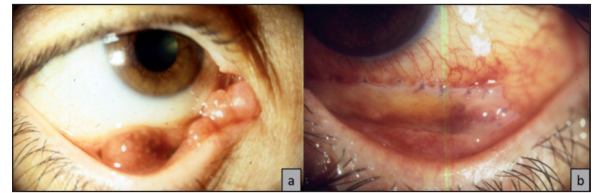
evreden T3 evreye progresyon nedeni ile, evresi T2 olan iki hastada ise yaygın ve forniksleri tutan nüks lezyonlar gelişmesi nedeni ile sekonder ekzenterasyon yapıldı.

Göz koruyucu cerrahi uygulanan 22 hastanın 6 (%27)'sında psedopterjium, 3 (%13,5)'ünde semblefaron ve 1 (%4,5)'inde alt kapakta skatriskyel ektropion oluşumu izlendi. Ekzenterasyon uygulanan toplam beş hastanın 1 (%20)'inde nozoorbital fistül gelişti. Topikal MMC kemoterapisi ve stronsiyum-90 brakiterapi uygulanan hastalarda geçici konjonktival hiperemi ve iritasyon hissi dışında ciddi veya kalıcı komplikasyon izlenmedi.

İzlem süresinde toplam 5 (%20,8) hastada metastaz görüldü. Bir hastada lenf nodu metastazı, birinde lenf nodu tutulumu olmaksızın sistemik metastaz, üçünde ise lenf nodu ve sistemik metastaz görüldü. Lenf nodu metastazları PET-BT'de şüpheli tutulum görülmesi üzerine 4 (%16,6) hastada sentinel lenf nodu biyopsisi yapılarak saptandı.

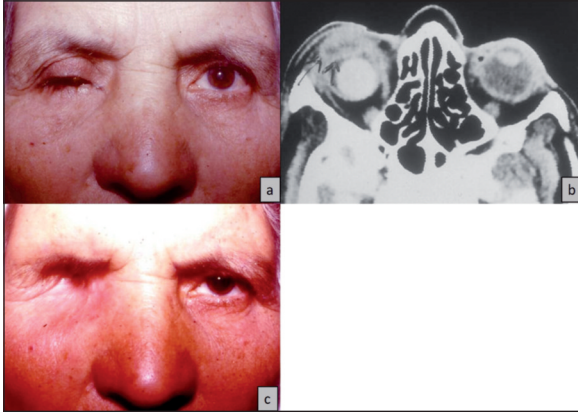


RESİM 1: a) 53 yaşında erkek hastada limbal ve bulber konjonktivayı tutan AJCC evre T1 konjonktiva melanomu izleniyor. b) Resim 1a'daki hastanın ekzisyonel biopsi+ krioterapi+ yüzeysel sklerektomi sonrası 3. aydaki görünümü.

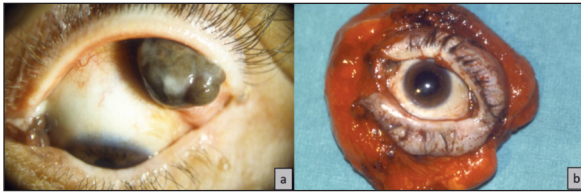


RESİM 2: a) 22 yaşında erkek hasta. AJCC T2 evre olguda geniş bulber, palpebral ve karünküler tutulum mevcut. b) Resim 2a'daki gözün ekzisyonel biopsi+ krioterapi+ amnion membran transplantasyonu sonrası 1. aydaki görünümü.

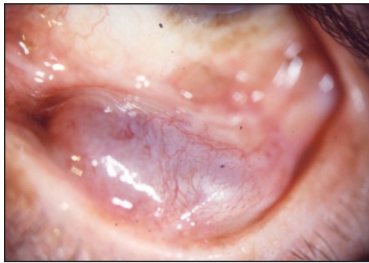
Sistemik metastaz bölgeleri bir hastada beyin, birinde akciğer, birinde akciğer ve sürrenal bez, birinde ise saçlı deri idi (Tablo 2). Kaplan Meier



RESİM 3: a) 52 yaşında erkek hasta. Konjonktiva melanomu olgusunda göz kapağı ve orbita tutulumu mevcut (AJCC T3). b) Resim 3a'daki olguda göz dışı ve orbital tümör yayılımı izlenmekte. c) Resim 3a'daki olgunun ekzenterasyon sonrası 6. aydaki görünümü.



RESİM 4: a) Üst lateral forniksi ve orbitayı tutan konjonktiva melanomu. b) Kapak koruyucu ekzenterasyon sonrası çıkarılan cerrahi spesimen.



RESİM 5: Nüks fornixsel konjonktiva melanomu. Lokal nüksler amelanotik kitle görünümünde olabilir ve piyojenik granülom ile karıştırılabilir.

analizi ile tüm kohortta metastaz için beş yıllık birikimli sağkalım oranı %71,9, metastaz gelişene kadar geçen süre $153,71 \pm 19,91$ ay olarak bulundu. Evre ile metastaz arasında pozitif korelasyon saptandı. Buna göre metastaz için beş yıllık birikimli sağkalım oranı T1 evrede %90,9, T2 evrede %48,6, T3 evrede %50 idi. Metastaz gelişene kadar geçen süre T1 evrede $187,27 \pm 15,95$, T2 evrede $80,74 \pm 22,69$ T3 evrede $9,00 \pm 2,12$ ay idi ($p=0,002$) (Tablo 3, Şekil 1). Buna karşılık, Kaplan Meier analizinde metastaz ile kadın-erkek cinsiyet, cerrahi sınırdaki tümör mevcut olup olmaması ve adjuvan te-

davi yapıp yapılmaması arasında ilişki saptanmadı ($p=0,278$, $p=0,816$, $p=0,166$) (Tablo 3). Cox regresyon analizinde, en geniş tümör çapı ile metastaz gelişimi arasında ilişki belirlendi, buna göre tümör çapında her 1 mm artış ile metastaz riskinin 1,21 kat arttığı görüldü (risk oranı=1,21, %95 güven aralığı 1,02-1,44, $p=0,029$). Metastaz gelişen beş hastanın ikisinde nüks mevcuttu, ancak nüks ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (ki kare $p=1,00$). İzlem sonunda bir hastada beyin metastazı, birinde konjonktiva melanomu ile bağlantısız pankreas malignitesi sonucu ölüm görüldü, diğer hastalar hastalıkla yaşamakta idi.

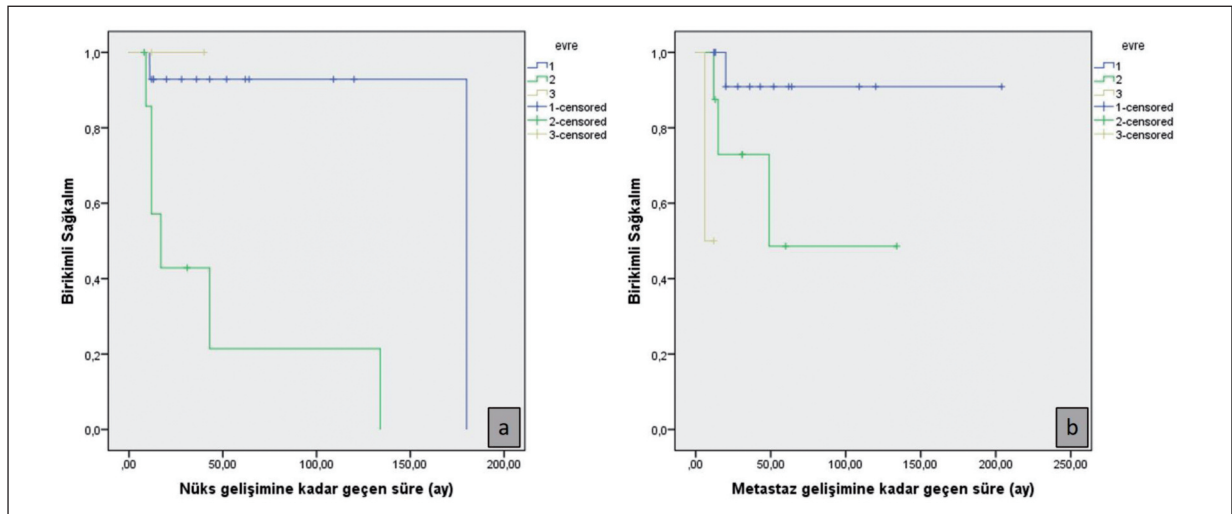
TARTIŞMA

Konj MM, nüks ve metastaz oranlarının yüksek olması nedeni ile kötü prognozlu oküler tümörler arasında yer almaktadır. Cerrahi eksizeyonun tümöre dokunmadan ve 4 mm temiz cerrahi sınırlarla gerçekleştirilmesi ve ilave kriyoterapi uygulanması erken dönemde çeşitli yayınlarda nüks riskini azaltan yöntemler olarak belirtilmiştir.¹⁹ Buna rağmen, son dönem çalışmalarda da yüksek nüks oranları görülmeye devam etmektedir. Nüks ile ilişkili olduğu gösterilen faktörler arasında; tümörün limbustan uzakta yerleşimi, karüncül tutulumu, tümörün primer akkiz melanozis kaynaklı olması, yaygın/büyük tümör, multifokal yerleşim, tümörün evre T2 ve T3 olması, cerrahi sınırdaki tümör mevcudiyeti ve adjuvan tedavi uygulanmaması bulunmaktadır.^{16-19,21,22} Serimizde, nüks ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. T2 evre tümörlerde nüks oranının T1 evreye göre daha yüksek olduğu, nüks gelişimine kadar geçen sürenin T2 evre tümörlerde T1 evreye göre daha kısa olduğu görülmüştür. Evresi T2 olan iki hastada forniksleri tutan nüks lezyonların olması, bir hastada ise orbitayı tutan (T3 evre) nüks tümörün saptanması nedeni ile ekzenterasyon gerekli olmuştur. T3 evre tümörlerde izlem boyunca nüks görülmemiştir. Bu durum forniks ve orbita yayılımı gösteren tümörlerde ekzenterasyon uygulanmasından ve tam tümör eksizeyonu yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilmektedir.

TABLO 3: Kaplan Meier sağkalım analizine göre nüks ve metastaz ile değişkenler arasındaki ilişki.

		Nüks için sağkalım					Metastaz için sağkalım				
		1. yıl (%)	3. yıl (%)	5. yıl (%)	Sağkalım süresi (Ortalama±SE)	p değeri	1. yıl (%)	3. yıl (%)	5. yıl (%)	Sağkalım süresi (Ortalama±SE)	p değeri
Tüm kohort		82,6	77,1	68,5	114,13±20,07	-	91,7	80,9	71,9	153,71±19,97	-
Cinsiyet	Kadın	80	66,7	66,7	93,90±22,29	0,374	-	87,5	87,5	119,13±13,91	0,278
	Erkek	84,6	84,6	72,5	137,36±24,77		85,7	76,2	61,0	135,00±28,71	
Cerrahi sınırdaki tümör	Yok	87,5	87,5	43,8	48,19±8,18	0,852	87,5	87,5	58,3	52,38±7,15	0,816
	Var	75,0	65,6	65,6	83,09±15,03		92,3	83,1	73,8	92,77±13,61	
Adjuvan tedavi	Yok	87,5	87,5	75,0	107,31±16,04	0,469	93,8	93,8	80,4	114,62±12,66	0,166
	Var	71,4	53,6	53,6	102,46±38,62		87,5	58,3	58,3	125,60±34,89	
Evre	1	92,9	92,9	92,9	167,93±16,45	0,002	-	90,9	90,9	187,27±15,95	0,012
	2	57,1	42,9	21,4	45,07±21,71		87,5	72,9	48,6	80,74±22,69	
	3	-	-	-	-		50	-	-	9,00±2,12	

AE: alkoll epiteliektomi; AMT: amnion membran transplantasyonu; Krio: krioterapi; MMC: Mitomisin C; Krio: krioterapi; Str 90: strontium-90; TEB: total eksizyonel biopsi.

**ŞEKİL 1:** Kaplan Meier sağkalım analizine göre tümör evresi ile (a) nüks ve (b) metastaz arasındaki ilişki.

AE: Alkoll epiteliektomi; AMT: Amnion membran transplantasyonu; Krio: Krioterapi; MMC: Mitomisin C; Krio: Krioterapi; Str 90: Stronsiyum-90; TEB: Total eksizyonel biopsi.

Çalışmamızda, adjuvan tedavi uygulanmasının nüks oranını azaltıcı etkisi saptanmamakla birlikte, birçok yayında adjuvan tedavinin lokal tümör kontrolündeki pozitif etkisi vurgulanmaktadır.^{11,13,21} Adjuvan tedavinin ne zaman tercih edileceği ve optimal tedavi yöntemi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Kurli ve Finger konj MM hastalarında cerrahi sınır pozitifliğine bakılmaksızın adjuvan tedavi olarak topikal MMC kullanılması ile nüks sıklığında azalma olabileceğini

göstermişlerdir.²⁰ Konj MM, adjuvan tedavisinde topikal MMC için önerilen dozaj ve yöntem değişmekle birlikte, genellikle %0,04 derişiminde MMC'nin günde dört kez toplam bir ay kullanılması önerilmektedir.¹¹

MMC dışında adjuvan tedavi amaçlı kullanılabilecek diğer ajanlar interferon alfa ve stronsiyum-90 brakiterapidir. Topikal interferon alfa-2b kullanılan konj MM hastalarında ümit verici sonuçlar elde edilmiş olsa da geniş çaplı araştırma ya-

pılamamıştır.¹² Topikal interferonun konj MM hastalarında kullanımına ilişkin bilimsel kanıt düzeyi düşüktür. Stronsiyum-90 brakiterapi konj MM'lerde kullanılan bir diğer tedavi seçeneğidir. Cohen ve ark., brakiterapinin cerrahi sınır pozitifliğine bakılmaksızın tüm hastalarda adjuvan tedavi olarak kullanıldığı 20 olguluk bir seride nüks oranını %10 olarak belirtmişlerdir.¹³ Çalışmamızda bir hastada eksizyon ve kriyoterapiye ek olarak stronsiyum-90 ile brakiterapi uygulanmıştır, ancak bu hastada nüks gelişmiştir. Stronsiyum-90, günümüzde üretilmeyen bir radyoizotoptur.

Metastaz gelişen konj MM hastalarında %44-85 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiştir.^{19,24} Sistemik metastaz gelişen hastaların %50'sinde önceden lenf nodu metastazı meydana gelmektedir.²⁵ Sistemik metastaz öncesinde lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda, ilk olarak sistemik metastaz gelişenlere göre prognoz daha iyi olduğu bildirilmiştir.²⁶ Serimizde, metastaz gelişen toplam beş hastadan birinde ölüm görülmüştür. Bu hasta lenf nodu tutulumu olmadan doğrudan beyin metastazı gelişen bir hastadır. Hastalarımızda sentinel lenf nodu biyopsisi PET-BT'deki tutulum şüphesi ile uygulanmıştır. Ancak, son dönemlerde lenf nodu tutulumunun erken dönemde belirlenmesinin sağkalım üzerine olumlu etkisi olduğu bildirilmekte ve tümör kalınlığının 2 mm'nin üzerinde olduğu hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisi önerilmektedir.^{25,26}

Çeşitli çalışmalarda primer tümörün evresi, yerleşimi, boyutları, de novo gelişim ve nüks varlığı metastaz için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir.^{16-18,21} Palpebral konjonktiva, forniks, plika, karünkül ve kapak kenarı yerleşimli konj MM, bulber yerleşimliler ile karşılaştırıldığında 2,2 kat fazla mortaliteye sahiptir.²⁷ Sheng ve ark. 53 olguluk bir seride, tümör evresi ile metastaz arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir.²¹ Çalışmamızda da metastaz ile tümör evresi arasında anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. T2 ve T3 evre tümörlerde metastaz oranının T1 evreye göre daha yüksek olduğu, metastaz gelişimine kadar geçen sürenin T2 ve T3 evre tümörlerde T1 evreye göre daha kısa olduğu görülmüştür (Tablo 3). Ayrıca, T3 tümörlerde ekzentasyon tedavisine rağmen metastaz oranı diğer

gruplardan yüksek saptanmıştır. Bu veri Paridaens ve ark.'nın büyük ve kalın tümörlerde ekzentasyonun zamanlamasının sağkalım üzerine etkisinin olmadığını belirttikleri çalışmalarıyla uyum göstermektedir.²⁸ Ek olarak çalışmamızda, her 1 mm'lik tümör çapı artışının metastaz riskini 1,2 kat arttırdığı görülmüştür. Literatürde, taban çapı 10 mm'nin üzerinde olan ve bir kadrandan daha geniş alan kaplayan tümörlerde metastaz riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.^{24,29}

Primer cerrahi sırasında geniş sağlam doku eksizyonu nedeni ile büyük konjonktival defektler oluşabilmekte ve kriyoterapi uygulanması da inflamasyonda artışa neden olarak yara iyileşmesini kısıtlayıp, oküler motilite kısıtlılıkları ve semblefaron oluşumuna yol açabilmektedir. Zamanında konjonktival rotasyonel flepler ya da mukozal greftler yüzey rekonstrüksiyonunda kullanılmış olsa da günümüzde yaygın olarak tercih edilen yöntem AMT'dir.³⁰ Geniş defektlerin kolaylıkla kapatılabilmesine ek olarak, amnion membranının içerdiği büyüme faktörleri ve antiinflamatuvar sitokinlerin yara iyileşmesini hızlandırdığı bilinmektedir.³¹ Gündüz ve ark., geniş oküler yüzey tümörü eksizyonu sonrası AMT uyguladıkları 10 hastanın ikisinde parsiyel limbal hücre yetmezliği, birinde semblefaron gelişimi bildirmişlerdir.³² Adjuvan tedavilerin de yan etkileri görülebilmektedir. Topikal MMC kullanımı sırasında oküler yüzey ve göz kapaklarında hiperemi, irritasyon, allerji ve epitel defekti gibi geçici ya da punktal stenoz, ektropion, semblefaron, limbal hücre yetmezliği, korneal ödem, skar veya pannus oluşumu gibi uzun süreli komplikasyonlar görülebildiği bildirilmiştir. Kurli ve ark., 16 hastanın ikisinin akut konjonktivit nedeni ile tedaviye devam edemediğini belirtmişlerdir.²⁰ Chalasani ve ark. ise 36 olguluk çalışmalarında, hastaların çoğunda geçici ve hafif yan etkiler gözlediklerini ve bunların da yüzey lubrikasyonu ve topikal steroid tedavisiyle gerilediğini belirtmişlerdir.¹¹ Stronsiyum-90 kullanımı sonrası bildirilen yan etkiler arasında sklerit, skleral erime ve desmatosel bulunmaktadır.¹³ Çalışmamızda da AMT uygulanmayan bir hastada semblefaron ve AMT uygulanan bir hastada alt kapakta ektropion gelişimi dışında ciddi komplikasyon izlenmemiştir.

Adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanan hastaların konjonktival hiperemi ve irritasyon dışında belirgin şikâyeti olmamıştır.

SONUÇ

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta sayısının az ve çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Bu kısıtlıklar çerçevesinde çalışmamızda T2 grubu, konj MM T1 grubuna göre daha yüksek nüks riski taşımaktadır. T2 ve T3 grubu hastalarda metastaz riski T3 grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tümör çapının artması ile metastaz arasında direkt ilişki saptanmıştır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya her-

hangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir Tasarım: A. Kaan Gündüz, Feyza Tüntaş Bilen, Hilal Nalci; **Veri İşleme ve Yorum:** A. Kaan Gündüz, Feyza Tüntaş Bilen, Hilal Nalci; **Kaynak Taraması:** A. Kaan Gündüz, Feyza Tüntaş Bilen, Hilal Nalci; **Makale Yazımı ve Eleştirel İnceleme:** A. Kaan Gündüz, Feyza Tüntaş Bilen, Hilal Nalci; **İstatistiksel Veri Analizi ve Yorum:** Batuhan Bakırarar, Kenan Köse kısmında rol almıştır.

KAYNAKLAR

- Seregard S. Conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol* 1998;42(4):321-50.
- 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(2):85-96.
- Vajdic CM, Kricger A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, et al. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. *Int J Cancer* 2003;105(1):117-22.
- Yu GP, Hu DN, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol* 2003;135(6):800-6.
- 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(11):1524-8.
- Shields CL, Alset AE, Boal NS, Casey MG, Knapp AN, Sugarman JA, et al. Conjunctival tumors in 5002 cases. Comparative analysis of benign versus malignant counterparts. The 2016 James D. Allen lecture. *Am J Ophthalmol* 2017;173:106-33.
- Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan lecture. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):808-15.
- Damato B, Coupland SE. Management of conjunctival melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(9):1227-39.
- Agraval U, Rundle P, Rennie IG, Salvi S. Fresh frozen amniotic membrane for conjunctival reconstruction after excision of neoplastic and presumed neoplastic conjunctival lesions. *Eye (Lond)* 2017;31(6):884-9.
- Shields CL, Shields JA, Armstrong T. Management of conjunctival and corneal melanoma with surgical excision, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy. *Am J Ophthalmol* 2001;132(4):576-8.
- Chalasanani R, Giblin M, Conway RM. Role of topical chemotherapy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea: review of the evidence and recommendations for treatment. *Clin Exp Ophthalmol* 2006;34(7):708-14.
- Finger PT, Sedek RW, Chin KJ. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. *Am J Ophthalmol* 2008;145(1):124-9.
- Cohen VM, Papastefanou VP, Liu S, Stoker I, Hungerford JL. The use of strontium-90 beta radiotherapy as adjuvant treatment for conjunctival melanoma. *J Oncol* 2013;2013:349162.
- Zoroquiain P, Nayman T, Fernandes B, Burnier MN. Conjunctival melanoma with morphologic diversity and orbital invasion. *Am J Dermatopathol* 2016;38(5):e52-6.
- Werschnik C, Lommatzsch PK. Long-term follow-up of patients with conjunctival melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002;25(3):248-55.
- Shields CL. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2000;98:471-92.
- Kao A, Afshar A, Bloomer M, Damato B. Management of primary acquired melanosis, nevus, and conjunctival melanoma. *Cancer Control* 2016;23(2):117-25.
- Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash SA, Lally SE, Shields JA. American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. *Optical Plast Reconstr Surg* 2012;28(5):313-23.
- De Potter P, Shields CL, Shields JA, Menduke H. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol* 1993;77(10):624-30.
- Kurli M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 years' experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005;243(11):1108-14.
- Sheng X, Li S, Chi Z, Si L, Cui C, Mao L, et al. Prognostic factors for conjunctival melanoma: a study in ethnic Chinese patients. *Br J Ophthalmol* 2015;99(7):990-6.
- Lommatzsch PK, Werschnik C. [Malignant conjunctival melanoma. Clinical review with recommendations for diagnosis, therapy and follow-up]. *Klin Monb Augenheilkd* 2002;219(10):710-21.

23. Amin MB, Edge SB, Greene FI, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. Conjunctival melanoma. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Chicago: Springer; 2017. p.797-800.
24. Lommatzsch PK, Lommatzsch RE, Kirsch I, Fuhrmann P. Therapeutic outcome of patients suffering from malignant melanomas of the conjunctiva. Br J Ophthalmol 1990;74(10): 615-9.
25. Tuomaala S, Kivelä T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. Ophthalmology 2004;111(4): 816-21.
26. Pfeiffer ML, Ozgur OK, Myers JN, Peng A, Ning J, Zafereo ME, et al. Sentinel lymph node biopsy for ocular adnexal melanoma. Acta Ophthalmol 2017;95(4):e323-8.
27. 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(4):252-9.
27. Paridaens AD, McCartney AC, Minassian DC, Hungerford JL. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. Br J Ophthalmol 1994;78(7):520-8.
29. Seregard S, Kock E. Conjunctival malignant melanoma in Sweden 1969-91. Acta Ophthalmol (Copenh) 1992;70(3):289-96.
30. Espana EM, Prabhasawat P, Grueterich M, Solomon A, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for reconstruction after excision of large ocular surface neoplasias. Br J Ophthalmol 2002;86(6):640-5.
31. Sippel KC, Ma JJ, Foster CS. Amniotic membrane surgery. Curr Opin Ophthalmol 2001;12 (4):269-81.
32. Gündüz K, Uçakhan OO, Kanpolat A, Günalp I. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction after excision of extensive ocular surface neoplasia. Eye (Lond) 2006;20(3):351-7.