TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KONJONKTİVA TÜMÖRLERİNDE TANI VE TEDAVİ

Dr. Şenay Alieva HASANOVA

GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kaan GÜNDÜZ

ANKARA
2008

ÖNSÖZ

Konjonktiva tümörleri, yüzeyel epitel veya stromadan gelişebilmektedir. Klinik ve histopatolojik olarak vücudun diğer müköz membranlarından köken alan tümörler ile benzerlik göstermektedirler. Benign ve premalign-malign konjonktiva tümörlerinin kesin tanısı histopatolojik inceleme sonrası elde edilmektedir. Erken tanı ve etkin tedavi, ölüm ile sonuçlanabilen malign konjonktiva tümörlerinde başaralı tedavi ve nükslerde azalmaya neden olmuştur. Günümüzde en sık kullanılan tedavi seçenekleri arasında total eksizyonel biyopsiye ek olarak kriyoterapi, alkol epitelyektomi ve topikal mitomisin C kullanımı ile premalign-malign konjonktiva tümörlerinin tedavisinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Kliniğimizde, Nisan 1997- Kasım 2007 yılları arasında benign ve premalign-malign konjonktiva tümörlerinin klinik ve demografik özelliklerini incelemenin yanı sıra premalign-malign konjonktiva tümörlerinin tedavi ve nüks özelliklerini değerlendirmek amacıyla yaptığım bu tez çalışmasının ileri dönemde konjonktiva tümörlerinin erken tanı ve etkin tedavisinde önemli bir rolü olacağını düşünmekteyim.

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Prof. Dr. Kaan Gündüz'e yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Şenay Alieva HASANOVA

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ..... ii

İÇİNDEKİLER iii

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii

TABLOLAR DİZİNİ viii

ŞEKİLLER DİZİNİ x

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER.....2

2.1. Konjonktivanın Anatomisi.....2

2.1.1. Konjonktivanın Histopatolojisi.....2

2.1.1.1. Çok Katlı Prizmatik Epitel.....2

2.1.1.2. Substansiya Propria.....3

2.1.2. Konjonktivanın Bezleri.....3

2.1.3. Konjonktivanın Kanlanması, Lenfatik Drenajı ve İnnervasyonu 3

2.2. Konjonktiva Tümörlerinin Sınıflandırması.....4

2.2.1. Konjenital Tümörler.....5

2.2.1.1. Dermoid 5

2.2.1.2. Epibulber Osseöz Koristom 6

2.2.1.3. Kompleks Koristom 6

2.2.2. Konjonktiva Yüzey Epitelinin Benign Tümörleri.....6

2.2.2.1. Papillom 6

2.2.2.2. Herediter Benign İntraepitelyal Diskeratoz 7

2.2.3. Konjonktiva Yüzey Epitelinin Premalign ve Malign Tümörleri.....7

2.2.3.1. Konjonktival İntraepitelyal Neoplazi (KİN) 8
2.2.3.2. Yassı Hücreli Karsinom (YHK) 8
2.2.4. Konjonktivanın Melanositik Tümörleri 9
2.2.4.1. Nevüs 9
2.2.4.2. Primer Edinsel Melanozis (PEM) 10
2.2.4.3. Konjonktiva Malign Melanomu (KMM) 11
2.2.5. Konjonktivanın Stromal Tümörleri 13
2.2.5.1. Vasküler Tümörler 13
2.2.5.1.1. Piyojenik Granülom 13
2.2.5.1.2. Kavernöz Hemanjiom 13
2.2.5.1.3. Lenfanjiom 14
2.2.5.1.4. Kaposi Sarkomu 14
2.2.5.2. Lenfoid Tümörler 14
2.2.5.3. Metastatik Tümörler 15
2.2.6. Karunküler Tümörler 15
2.2.5. Diğer Konjonktiva Tümörleri 15
2.3. Konjonktiva Tümörlerinde Tanı Yöntemleri 15
2.4. Konjonktiva Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri 16
2.4.1. İzlem 16
2.4.2. İnsizyonel Biyopsi/ Subtotal Eksizyonel Biyopsi 16
2.4.3. Eksizyonel Biyopsi 16
2.4.4. Kriyoterapi 18
2.4.5. Topikal Kemoterapi 18
2.4.6. Radyoterapi 19
2.4.7. Modifiye Enükleasyon 20
2.4.8. Ekzenterasyon 20

2.4.9. Mukoza Membran Grefti 21
2.4.9.1. Amniotik Membran Transplantasyonu (AMT).....21
2.4.10. Diğer Tedavi Yöntemleri 22
3.GEREÇ VE YÖNTEM 23
3.1. Total Eksizyonel Biyopsi 24
3.2. Kriyoterapi 24
3.3. Alkol Epitelyektomi 24
3.4. Amniotik Membran Transplantasyonu (AMT).....25
3.5. Stronsiyum-90 Kontakt Radyasyon Tedavisi 25
3.6. Topikal Mitomisin C Uygulanması.....26
3.7. Enükleasyon ve Ekzenterasyon.....26
3.8. Radyoterapi ve Kemoterapi.....26
3.9. İstatistiksel Analiz.....26
4. BULGULAR 28
5. TARTIŞMA 52
5.1. Benign Konjonktiva Tümörleri.....52
5.1.1. Konjonktival Nevüs 52
5.1.2. Konjonktival Papillom 53
5.1.3. Piyojenik Granülom 53
5.1.4. Limbal Dermoid.....54
5.1.5. Konjonktival Lenfanjiom.....54
5.2. Premalign-Malign Konjonktiva Tümörleri 54
5.2.1. Premalign-Malign Epitelyal Konjonktiva Tümörleri.....54
5.2.1.1. Konjonktival İntraepitelyal Neoplazi.....54
5.2.1.2. Yassı Hücreli Karsinom.....55

5.2.3. Primer Edinsel Melanozis ve Konjonktival Malign Melanom 56

5.2.4. Reaktif Lenfoid Hiperplazi 57

5.2.5. Malign Konjonktival Lenfoma.....58

6. SONUÇLAR 60

ÖZET.....61

SUMMARY 64

KAYNAKLAR 68

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AE	**:**	Alkol epitelyektomi
AMT	**:**	Amnion membran transplantasyonu
BT	**:**	Bilgisayarlı tomografi
cGy	**:**	centi Grey
Gy	**:**	Grey
HPV	**:**	Hüman papillomavirüs
İNF-α2b	**:**	İnterferon- alfa 2 b
KİN	**:**	Konjonktival intraepitelyal neoplazi
Kriyo	**:**	Kriyoterapi
KMM	**:**	Konjonktiva malign melanomu
KT	**:**	Kemoterapi
MM	**:**	Malign melanom
Mm	**:**	milimetre
MMC	**:**	Mitomisin C
MRG	**:**	Magnetik rezonans görüntüleme
mW	**:**	mili Watt
PEM	**:**	Primer edinsel melanozis
Rad	**:**	Radon
RLH	**:**	Reaktif lenfoid hiperplazi
RT	**:**	Radyoterapi
Str-90	**:**	Stronsiyum-90
TEB	**:**	Total eksizyonel biyopsi
YHK	**:**	Yassı hücreli karsinom
5-FU	**:**	5-Fluorourasil

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. Konjonktiva tümörlerinin dağılımı 29

Tablo 4.2. Benign ve premalign-malign konjonktiva tümörlerinin yaş ve cinsiyet dağılımı 30

Tablo 4.3. Benign konjonktiva tümörlerinde izlem ve cerrahi tedavinin dağılımı 32

Tablo 4.4. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde cerrahi ve ek tedavi yöntemlerinin Dağılımı 34

Tablo 4.5. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde yapılan cerrahi ve ek tedavi yöntemlerinin olgu tipine göre dağılımı 35

Tablo 4.6. Cerrahi sınırlarının birinci nüks üzerinde etkisi ve birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta) 41

Tablo 4.7. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinin birinci nüks üzerinde etkisi ve birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta) 42

Tablo 4.8. Birinci nükste yapılan cerrahi ve ek tedavi sonrası ikinci kere nüks eden olgu sayısı 43

Tablo 4.9. Cerrahi sınırların ikinci nüks üzerinde etkisi ve ikinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta) 44

Tablo 4.10. İkinci kez nüks eden konjonktiva tümörlerinin olgu tipine göre dağılımı ve ikinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta) 44

Tablo 4.11. İkinci kez nüks eden olgularda yapılan cerrahi ve ek tedavinin dağılımı 45

Tablo 4.12. Yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda yapılan cerrahi ve ek tedavi yöntemlerinin dağılımı.....47

Tablo 4.13. Yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda cerrahi sınırların dağlımı ve birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta) 48

Tablo 4.14. Birinci kez nüks eden yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili lgularda yapılan cerrahi ve ek tedavinin dağılımı.....49

Tablo 4.15. Yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda birinci cerrahi sonrası cerrahi sınırların dağılımı.....50

Tablo 4.16. İkinci kez nüks eden yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda yapılan cerrahi ve ek tedavinin dağılımı.....51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Parsiyel lameller sklerokonjonktivektomi tekniği ile total eksizyonel biyopsi. 17

Şekil 3.1. Parsiyel lameller sklerokonjonktivektomi tekniğinde kornedaki lezyonun Beaver bıçağı ile santralden limbusa doğru kazınması 25

Şekil 4.1. Limbal dermoid 31

Şekil 4.2. Konjonktival nevüs 31

Şekil 4.3. Kapiller hemanjiom....31

Şekil 4.4a. Konjonktival nevüs, 4.4b. Total eksizyonel biyopsi sonrası 1. ayda görünüm....33

Şekil 4.5a. Konjonktival papillom, 4.5b. Total eksizyonel biyopsi sonrası 1. ayda görünüm....33

Şekil 4.6a. Psödoepitelyomatöz hiperplazi, 4.6b. Total eksizyonel biyopsi sonrası 1. ayda görünüm 33

Şekil 4.7a. Korneo-konjonktival intraepitelyal neoplazi, 4.7b. Total eksizyonel biyopsi ve alkol epitelyektomi sonrası 1. ayda görünüm 36

Şekil 4.8a. Korneo-konjonktival yassı hücreli karsinom, 4.8b**.** Total eksizyonel biyopsi+kriyoterapi+alkol epitelyektomi sonrası 1. ayda görünüm....36

Şekil 4.9a. Konjonktiva malign melanomu, 4.9b. Total eksizyonel biyopsi+kriyoterapi+topikal mitomisin C sonrası 1. ayda görünüm 36

Şekil 4.10a. Yaygın korneo-konjonktival yassı hücreli karsinom, 4.10b. Total eksizyonelbiyopsi+kriyoterapi+alkol epitelyektomi + amnion membran transpalntasyonu sonrası 1.ayda görünüm, 4.10c. Total eksizyonel biyopsi+kriyoterapi + alkol epitelyektomi + amnion membran transpalntasyonu sonrası 3. ayda görünüm....37

Şekil 4.11a. Konjonktival malign lenfoma (ön segment fotoğrafı), 4.11b. Malign lenfomalı olgunun yüz fotoğrafı, 4.11c. Bilgisayarlı tomografide orbitaya invazyon gösteren malign lenfoma, 4.11d. Histopatolojik örnekte atipik lenfosit hücreler, 4.11e. CD-20 ile boyama sonrası atipik lenfositlerin görünümü 38

Şekil 4.12a. Yaygın korneo-konjonktival yassı hücreli karsinom, göziçi invazyonu (ön segment fotoğrafı), 4.12b. Aynı olgunun yüz fotoğrafı, 4.12c. Enükleasyon materyali, 4.12d. Histopatolojik örnekte atipik yassı hücrelerin görünümü 39

Şekil 4.13a. Konjonktiva malign melanomu olan olgunun yüz fotoğrafı, 4.13b. Bilgisayarlı tomografide orbitaya invazyon gösteren malign melanom, 4.13c. Kapak koruyucu ekzenterasyon sonrası ekzenterasyon materayli, 4.13d. Histopatolojik örnekte melanin içeren atipik melanosit hücreler, 4.13e. Ekzenterasyondan 3 ay sonra aynı olgunun yüz fotoğrafı 40

Şekil 4.14. Kaplan-Meier yöntemi ile izlem süresince nüks gelişiminin dağılımı 46

1.GİRİŞ

Konjonktiva tümörleri, yüzeyel epitel veya stromadan gelişebilmektedir. Klinik ve histopatolojik olarak vücudun diğer muköz membranlarından köken alan tümörler ile benzerlik göstermektedirler. Kornea ve konjonktiva stratifiye yassı epiteli birbirinin devamı olduğundan dolayı korneada da benzer epitelyal tümörler görülmektedir. Karunkül, hem muköz hem de kutanöz yapılar içerdiğinden dolayı mukoza ve cilt tümörlerine rastlamak mümkündür.

Konjonktiva tümörlerinin gelişiminde yer alan faktörler arasında: güneş ışığındaki ultraviyole ışınlara maruz kalmak; kronik enflamasyon, mikrotravmalar; endüstriyel maddeler; sigara kullanımı; genetik predispozisyonu; hüman papillomavirüs (HPV) tip 6, 11, 16, 18 ve p53 tümör süpresör genin inaktivasyonu sayılabilir.

Diğer muköz membranların aksine konjonktiva görünürde olduğundan dolayı konjonktiva tümörleri erken evrelerde tanımlanabilmektedir. Her ne kadar tümörlerin tipik klinik özelliklerine dayanarak biyomikroskopik muayenede benign ve premalign-malign konjonktiva tümörlerini ayırt edebilsek de kesin tanı için histopatolojik inceleme şarttır.

Taban çapı 15 mm'den küçük, benign görünümlü konjonktiva tümörlerinde total eksizyonel biyopsi (TEB) yöntemi veya izlem tercih edilmektedir. Taban çapı 15 mm'den büyük, premalign-malign görünümlü tümörlerde TEB'e ek olarak kriyoterapi, alkol epitelyektomi ve postoperatif dönemde de topikal kemoterapi (mitomisn C, 5-Fluourasil, İnterferon-α2b) uygulanmaktadır. Rejyonel lenf bezi metastazı ve/veya sistemik metastazı olan hastalarda, tümörün histopatolojik incelemesi de dikkate alınarak radyoterapi veya kemoterapi tedaviye ilave edilmektedir. Yaygın ve göziçi invazyonu gösteren konjonktiva tümörlerinde enükleasyon uygulanırken orbita invazyonu gösteren tümörlerde ekzenterasyon uygulanmaktadır. Günümüzde, erken tanı ve etkin tedavi yöntemleri ile premalign-malign konjonktiva tümörlerinin nüks oranında azalma ve premalign-malign konjonktiva tümörlerine bağlı ölümde azalma sağlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONJONKTİVANIN ANATOMİSİ

Konjonktiva, göz kapaklarının iç kısmını ve skleranın ön kısmını örten ince, saydam bir müköz membrandır. Konjonktiva üç bölüme ayrılır:

1) Palpebral konjonktiva
2) Üst ve alt forniks konjonktivası
3) Bulber konjonktiva

Palpebral konjonktiva, marjinal, tarsal ve orbital kısımlara ayrılır. Tarsal kısım, tarsa sıkıca bağlıdır. Üst ve alt forniks konjonktivası, palpebral ve bulber konjonktiva arasında geçiş zonunu oluşturur, skleraya gevşek olarak bağlıdır. Bulber konjonktiva, limbusta hariç, gevşekçe bağlıdır. Gözün iç açısında konjonktiva, plika semilunaris ve lakrimal karunkülü oluşturur. Plika semilunaris, vertikal yerleşimli, bulber konjonktiva medialinde bulunan bir konjonktiva katlantısıdır. Lakrimal karunkül ise, üst ve alt punktum arasında medial kantal tendon bölgesinde yer alan konjonktiva ve deri özelliklerini taşıyan bir dokudur (1).

2.1.1. KONJONKTİVANIN HİSTOPATOLOJİSİ

2.1.1.1. Çok katlı prizmatik epitel

Üst tarsal kısımda iki hücre tabakasından oluşurken korneoskleral birleşim yerinde 5 ile 7 tabaka kalınlığına ulaşır. Sağlıklı bireylerde hiçbir zaman keratinize değildir.

2.1.1.2. Substansiya propria

Kan damarları, sinirler, konjonktiva bezleri, polimorfonükleer lökositler, mast hücreleri, lenfoid hücreleri, eozinofil hücreleri ve makrofajları içeren bağ dokusu tarafından oluşturulur. Epitelden bazal membran ile ayrılır. Epitelin altında lökositleri içeren gevşek bağ dokusunu kapsayan yüzeyel adenoid tabaka, bunun altında ise daha yoğun bir fibröz tabaka bulunmaktadır. Yüzeyel tabaka, doğumdan 2–3 ay sonraya kadar lenfoid doku içermez. Konjonktivanın derin fibröz tabakası, tarsal tabanın iç kısmı ile devam eder ve Müller kasını içerir.

2.1.2. Konjonktivanın Bezleri

Konjonktiva bezlerinin sekresyonu, prekorneal gözyaşı film tabakasını meydana getirir.

Goblet hücreleri, kornea epitelinin ıslanmasından sorumlu, müsini salgılayan tek hücreli muköz bezlerdir. Krause'nin yardımcı lakrimal bezleri, özellikle fornikslerde olmak üzere substantia propria'da derinde yerleşmişlerdir. Histolojik yapıları ve sekresyonları lakrimal beze benzer, çoğu konjonktivanın 1/3 temporalinde yerleşmiştir. Wolfring ve Manz bezleri daha az bulunur ve Goblet hücrelerinkine benzer müsinöz madde salgılar. Tarsal tabakanın 1/3 üstünde ve 1/3 altında Henle'nin kriptleri yer almaktadır (1).

2.1.3. Konjonktivanın Kanlanması, Lenfatik Drenajı ve İnnervasyonu

Palpebral konjonktivanın kanlanması, göz kapağının periferik ve marjinal arteryal arkından gerçekleşir. Bulbus ve forniks konjonktivası ise periferik arteryal ark tarafından beslenir. Periferik arteryal arkın posterior konjonktival dalları, periferik bulber konjonktivaya kan akımını sağlamaktadır. Bu damarlar yüzeyeldir. Korneoskleral limbusun 4 mm yakınına yayılırlar. Korneoskleral limbusa bitişik alanda, yüzeyel (konjonktival) ve derin (episkleral) perikorneal pleksusu oluşturmak

için 7 anterior siliyer arterin anterior konjonktival dalları ayrılmaktadır. Lenfatik drenaj, preauriküler ve submandibüler lenf bezleri tarafından sağlanmaktadır.

Bulber konjonktiva, sempatik sinirlerden innerve olmaktadır. Üst palpebral konjonktivanın duyusal innervasyonu; medialde frontal sinir, lateralde lakrimal sinir tarafından sağlanmaktadır. Alt palpebral konjonktivanın duyusal innervasyonu; lateralde lakrimal sinirin lateral palpebral dalı (V.sinirin oftalmik dalı), medialde infraorbital sinir (V.sinirin maksiler dalı) tarafından sağlanmaktadır (1).

2.2. KONJONKTİVA TÜMÖRLERİNİN SINIFLANDIRMASI

2.2.1. KONJENİTAL TÜMÖRLER

2.2.1.1. Dermoid

2.2.1.2. Epibulber osseöz koristom

2.2.1.3. Kompleks koristom

2.2.2. KONJONKTİVA YÜZEY EPİTELİNİN BENİGN TÜMÖRLERİ

2.2.2.1. Papillom

2.2.2.2. Herediter benign intraepitelyal diskeratoz

2.2.3. KONJONKTİVA YÜZEY EPİTELİNİN PREMALİGN VE MALİGN TÜMÖRLERİ

2.2.3.1. Konjonktival intraepitelyal neoplazi

2.2.3.2. Yassı hücreli karsinom

2.2.4. KONJONKTİVANIN MELANOSİTİK TÜMÖRLERİ

2.2.4.1. Nevüs

2.2.4.2. Primer edinsel melanozis

2.2.4.3. Malign melanom

2.2.5. KONJONKTİVANIN STROMAL TÜMÖRLERİ

2.2.5.1. Vasküler tümörler

2.2.5.1.1. Piyojenik granülom

2.2.5.1.2. Kavernöz hemanjiom

2.2.5.1.3. Lenfanjiom

2.2.5.1.4. Kaposi sarkomu

2.2.5.2. Lenfoid tümörler

2.2.5.3. Metastatik tümörler

2.2.6. KARUNKÜLER TÜMÖRLER

2.2.6.1. Papillom

2.2.6.2. Nevüs

2.2.6.3. Piyojenik granülom

2.2.7. DİĞER KONJONKTİVA TÜMÖRLERİ

2.2.1. KONJENİTAL TÜMÖRLER

2.2.1.1. Dermoid

Solid limbal dermoidler küçük, soluk sarı renkli, tipik olarak alt temporal limbusta yerleşen tek taraflı kitlelerdir. Nadiren santral kornea ve bulber konjonktivanın diğer kadranlarda bulunabilirler. Limbal dermoidlerin çoğu yüzeyel yerleşimlidir ve kornea ile sklerayı az derecede etkilemektedirler. Ancak bazı tümörler kornea, sklera ve konjonktivanın derinlerine invazyon göstermektedir (2-4). Histolojik değerlendirilmede kıl, ter bezleri, yağ, sebase bez veya diş içerebilen kalın kollajenöz bir lezyon izlenmektedir. Limbal dermoidlerin beraberinde göz kapağında kolobom da görülebilir. Bu her iki anomalinin kapakların tam olmayan füzyonu ile cilt elemanlarının dermoid tümör yönünde hatalı yer değiştirmesi sonucunda olabileceği düşünülmektedir (2, 5). İki taraflı dermoid veya dermolipomlar Goldenhar sendromu (oküloaurikülovertebral displazi) olan çocuklarda görülmektedir. Diğer sistemik bulguları arasında kulak önü cilt katlantıları, kör uçlu

kulak önü fistüller, fasyal kemiklerin hipoplazisi ve diğer vertebra anomalileri yer almaktadır (6).

2.2.1.2. Epibulber Osseöz Koristom

Osseöz koristom, dermoide benzer nodüler bir kitledir. Doğumda mevcut olup yıllarca asemptomatik kalabilir. Limbusun 5-10 mm gerisine yerleşimi ve keskin sınırları ile dermoidlerden klinik olarak ayırt edilebilir. Olgun kompakt kemik dokusu ile pilosebase elemanlar ve kıl folikülleri gibi tipik koristomatöz elemanlar içerir. Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile kalsyum depositleri görüntülenerek tanı doğrulanabilmektedir (2).

2.2.1.3. Kompleks Koristom

Kıkırdak, yağ dokusu, yumuşak kas ve asiner bezler gibi ektopik dokuların farklı kombinasyonlarından oluşmaktadır. Klinik olarak, dermoide benzer. Asiner elemanlar daha yüksek oranda bulunursa saydam, kabarık nodüller ile daha etli, vaskülarize bir görünüm kazanmaktadır. Kabarık nodüller ektopik lakrimal bezler olarak tanımlanmaktadır. Ergenlik çağında büyüme görülse de malignite ihtimali düşüktür. Göziçine ilerleyebilme özelliği gösterdiğinden dolayı total eksizyondan kaçınılmalıdır (2, 4).

2.2.2. KONJONKTİVA YÜZEY EPİTELİNİN BENİGN TÜMÖRLERİ

2.2.2.1. Papillom

Konjonktival papillom ve konjonktivanın human papillomavirüs (HPV-6, 11, 16, 18) ile enfekte olması arasında ilişki bildirilmektedir (2, 6, 7). Papillom, çocuklarda ve erişkinlerde meydana gelebilmektedir. Çocuklarda, genellikle küçük, multipl ve alt fornikste lokalizedir. Erişkinlerde ise, soliter, yaygın ve kornea

epitelini invaze ederek malign yassı hücreli karsinomu taklit edebilmektedir. Konjonktivanın her hangi bir bölgesinde gelişen papillomatöz lezyonlar, yassı hücreli veya viral kökenli olabilmektedir (2, 6).

2.2.2.2. Herediter Benign İntraepitelyal Diskeratoz

Bilateraldir. Otozomal dominant geçiş gösterir. Çocukluk çağında gelişir. Limbusta nazal veya temporal yarıda hafif kabarık, beyazımsı lezyondur. Kornea üzerine doğru ilerleme eğiliminde olmayan bu lezyonlar orofarinks ve ağız mukozasında da gelişebilmektedir. Asemptomatik olabildikleri gibi ciddi hiperemi ve yabancı cisim hissi ile de seyredebilir. Histopatolojik olarak, akantoz, diskeratoz ve kronik enflamatuar hücreler ile karakterizedir (2, 4, 11).

2.2.3. KONJONKTİVA YÜZEY EPİTELİNİN PREMALİGN VE MALİGN TÜMÖRLERİ

Konjonktiva yüzey epitelinin premalign ve malign tümörleri konjonktival intraepitelyal neoplazi ve yassı hücreli karsinomu içermektedir.

Konjonktiva yüzey epitelinin premalign ve malign tümörlerinin sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Sıklıkla açık ten rengi, erkek cinsiyeti, 60'lı yaşlarda ve güneşe maruz kalma hikayesi olanlarda görülmektedir. Risk faktörleri arasında; uzun süreli irritasyon, enflamasyon, ultraviyole, toz, kuruluk, petrol ürünleri gibi kimyasal maddeler, sigara kullanımı, Herpes SimpleksVirüs-1 (HSV-1), Human Papilloma Virüs-16, 18 (HPV-16, 18) gibi bazı virüsler bildirilmektedir (5, 12-16). Bu hastalarda tümör supresör geni olan p53'ün mutasyonu gösterilmektedir (5, 12, 18). Az rastlanan otozomal resesif geçiş gösteren kseroderma pigmentoza ise güneş ışığına maruziyetin ardından kornea veya konjonktivada bir veya daha fazla sayıda çok katlı yassı epitelyal neoplazm oluşumu riski taşımaktadır. Ultraviyole radyasyonuna klinik ve hücresel aşırı duyarlılığa ve neoplastik değişikliklere yol açan DNA tamir bozukluğu sonucu gelişen bu hastalık çocuklarda da

görülebilmektedir. Bu tipteki tümörler daha erken yaşta gelişme eğilimindedirler. Premalign-malign epitelyal tümörler, konjonktiva yüzeyinde çoğunlukla interpalpebral aralıkta, limbus bölgesinde (%90) yavaş büyüyen kalınlaşma şeklinde gelişmeye başlar. Bu lezyonlar, daima tek taraflı ve genellikle tek odaklı olduğu söylenmesine rağmen bazı kaynaklarda çok odaklı olabildikleri bildirilmektedir. Nadiren kapak kenarında mukokütanöz bileşke ve karunkülden büyümeye başlayıp konjonktiva yüzeyine yayılmaktadır (5, 15, 17, 18).

2.2.3.1. Konjonktival İntraepitelyal Neoplazi (KİN)

KİN için epitelyal displazi, intraepitelyal epitelyom, karsinoma in situ, diskeratoz gibi terimler kullanılmıştır. Daha sonra bu terimler yerine yaygın olarak konjonktival intraepitelyal neoplazi terimi kabul edilmiştir (15).

Histopatolojik olarak, epitel tabakasının tüm katlarında displazik değişiklikler vardır. İki tip hücre tanımlanmıştır: eozinofilik sitoplazmalı ve orta dereceli kromatik nükleuslu küçük uzamış hücre (spindle) ve geniş veziküler nükleus ve belirgin nükleoluslu geniş hücrelerdir (epidermoid). Nükleusta atipi epitelin her katında bulunmaktadır. Bu atipik hücreler bazal membrandan yukarı doğru büyürler. KİN'de bazal membran intakttır, substantia propria'ya invazyon izlenmemektedir. Etkilenen epitel alanı kalınlaşmış ve normal görülen konjonktiva epitelinden keskin sınırlarla ayrılmıştır. Lezyon, yavaş ilerleme göstermektedir. Bazal lamina altına invazyon yapmadığından uzak metastaz gelişmemektedir. Uzun süre tedavi edilmez ise olguların %5'i YHK'a dönüşmektedir (12, 15).

2.2.3.2. Yassı Hücreli Karsinom (YHK)

Tüm dünyada en çok karşılaşılan konjonktiva malign tümörüdür. Tüm yaş gruplarındaki ortalama konjonktiva YHK insidansı yılda 17-20 vaka/milyondur. İleri yaş grubunun tümörüdür ve tüm ırkları ve cinsiyetleri etkilemektedir. Daha önce

mevcut olan solar keratozis, displazi veya KİN'den köken alabilmektedir. Yaşlı popülasyonda papillomlar da malign proliferasyon gösterebilmektedir (5, 12, 15).

Yassı hücreli karsinomun üç morfolojik tipi en yaygın görülmektedir.

Lökoplakik lezyon, çok katlı yassı epitelin fokal kalınlaşması olarak oluşmakta ve üzerinde opak beyaz hiperkeratoz plağı yer almaktadır.

Papilllomatöz lezyon iyi damarlanmış yumuşak doku kitlesi şeklindedir.

Jelatinöz lezyon, papillomatöz veya lökoplakik lezyon kadar belirgin olmayan, sınırları belirsiz yarı saydam kalınlaşmalar olarak izlenmektedir. Bozuk epitel matürasyonu, korneal epitelini de içerdiğinden biyomikroskopide kornea epitelinde yarı saydam bulutlanma zonu görülmektedir. Semptomatik ise, hasta tipik olarak, yabancı cisim hissinden ve bulanık görmeden şikayet etmektedir.

2.2.4. Konjonktivanın Melanositik Tümörleri

2.2.4.1. Nevüs

Doğumsal olabilir veya birinci-ikinci dekadda gelişebilmektedir. İntraepitelyal melanositlerden köken almaktadır. Rengi amelanotikten koyu kahverengiye kadar değişebilmektedir. Tipik melanositik konjonktival nevüs interpalpebral aralığın nazal veya temporal kısmında limbal veya perilimbal konjonktivada koyu kahverengi kabarık lezyon olarak görülmektedir. Daha az sıklıkta ortaya çıktığı bölgeler interpalpebral aralıkta limbus dışındaki bulber konjonktiva, semilunar katlantı ve karunküldür. Üst veya alt limbal veya bulber konjonktivada, palpebral konjonktivada, üst veya alt forniks konjonktivasında görülen melanositik nevüsler son derece nadirdir. Konjonktivada kabarık kitle ya da kabarıklık yapmayan pigmentasyon görünümündedir. Pubertede melanosit proliferasyonunun artmasına bağlı olarak nevüsün rengi koyulaşmaktadır. Biyomikroskopide, nevüslerin bir kısmı noktalı kırmızımsı kahverengi olarak görülürken diğerleri ise homojen olarak koyu kahverengi görünümünde ve iyi

sınırlıdır. Nadiren baskın olarak veya tamamen amelanotiktir ve ten rengi-pembesi görünmektedirler. Nevüslerin çoğu biyomikroskopide görülebilen lezyon içi mikrokistler içermektedir. Belirgin konjonktival ve episkleral kan damarları ya hiç yoktur ya da varsa da az sayıdadır (2, 5, 22-24).

Konjonktival nevüsler, birleşik (compound), subepitelyal, junctional (intraepitelyal) ve mavi nevüs olarak sınıflandırılır. Özellikle birleşik ve subepitelyal nevüslerin içinde Goblet hücrelerinin musin sekresyonuna bağlı kistler bulunabilmektedir. Zaman içinde kistlerin büyümesi ile nevüs daha belirgin hale gelmekte ve irritasyona sekonder enflamasyon gelişmektedir. Bu değişiklikler malign melanoma değişimi düşündürebilir; ancak benign nevüslerde de büyüme olabileceği unutulmamalıdır (5).

2.2.4.2. Primer Edinsel Melanozis (PEM)

Daha çok beyaz ırkta, tek taraflı gelişen neoplastik melanosit proliferasyonudur. Orta yaş ve üzerindeki hastalarda kahverengi lekeler ile ortaya çıkmaktadır. Çoğunlukla bulber konjonktivadan gelişmekle birlikte konjonktivanın herhangi bir yerinde lokalize olabilir. PEM'de lezyon kabarıklık yapmayan yama şeklinde kahverengi lekelerden oluşmaktadır. Genellikle yavaş ilerlemektedir.

Histolojik olarak, melanositlerin pagetoid tarzda epiteli işgal ettiği olgularda melanom riski %90'a artmaktadır. PEM çok odaklı olabilir. Atipisiz veya atipili olmak üzere iki çeşidi vardır. Atipisiz PEM'de; malign melanom (MM) gelişme riski düşüktür, nükleer hipokromazi veya nukleolus belirginleşmesi olmaksızın artmış melanositler epitelin bazal bölgesinde sınırlı kalmaktadır. Atipili PEM'de ise, melanom gelişme riski %45-50 olarak bildirilmektedir (2, 24-26). Atipili PEM'de küçük polihedral hücreler, spindle hücreler, geniş dendritiform melanositler veya epiteloid hücrelerin proliferasyonu görülebilir. Atipili PEM'den gelişen MM, çok odaklı olabilmektedir. PEM'in MM'a dönüşmesinde atipik melanositlerin substansiya propria'ya invazyonu rol oynamaktadır. Bu invazyon, klinik olarak daha önce düzgün bir yüzeye sahip olan pigmente bölgede nodüler yapının gelişmesi ile

anlaşılmaktadır. Klinik olarak PEM ve MM ayırımı konjonktiva hareketliliği ile yapılmaktadır. PEM'de konjonktiva hareketli iken MM'da hareketsizdir (12). Konjonktivada hiperemi, kolayca kanama, enflamasyon, pigmentasyonda artış, büyüyerek kabarık nodül oluşturma, episkleraya invazyon gibi değişiklikler maligniteye dönüşüm göstergeleridir (2, 12).

2.2.4.3. Konjonktiva Malign Melanomu (KMM)

KMM, konjonktiva YHK'dan daha az sıklıkla görülür (24, 29). Yıllık insidansı beyaz ırkta 10 milyon insanda 2 ile 4 yeni vakadır ve kümülatif yaşam boyu insidansı beyaz ırkta yaklaşık 50. 000-75. 000 kişide birdir. Genellikle erişkinlerde görülmektedir. Nadiren çocuklarda da bildirilmektedir (2, 30, 31). Siyah ırkta, KMM sıklığı yaklaşık olarak 8 kat daha azdır (5, 33).

KMM'daki pigmentasyon değişik derecelerde olabilmektedir. Genellikle yoğun derecede vaskülarize olan bu tümör kolaylıkla kanayabilmektedir. Çoğunlukla nodüler yapıda gelişen tümör göziçi ve orbita invazyonuna eğilimlidir. KMM, bulber konjonktivada ve limbusa yakın yerleşmektedir. Bulber konjonktiva olguların %86'sında tutulurken %50'sinde tümör temporal konjonktivaya lokalizedir ve korneayı da etkileyecek şekilde limbusa uzanmaktadır. Fornikste ve palpebral konjonktivada nevüs nadir olarak gözlendiği için bu bölgelerdeki pigmente lezyonlar malign olmaya daha yatkındır. Lakrimal punktum veya lakrimal kanalın etrafında pigmentasyon varlığı tümör hücrelerinin bu kanal boyuca yayıldığının göstergesi olabilmektedir. Hastaların muayenesinde ipsilateral lenf bezi palpasyonu önemlidir. Servikal, preauriküler, mandibüler lenf bezi dikkatlice muayene edilmelidir.

KMM'un, %4-16'sı nevüsten, %36-57'si PEM'den, %39-47'si kendiliğinden gelişmektedir (de novo) (30, 32). Nevüsten kaynaklanan KMM'lar genellikle limbusta yerleşim gösterirken başlangıçta kısa horizontal büyüme evresinin ardından dikey büyüme evresi izlenmektedir. Nevüste büyüme veya vaskülarizasyonunda artış, malign dönüşüm açısından uyarıcı belirtidir. Nodülaritenin yanında konjonktiva hareketinin azalması (fiksasyonu), hemoraji bulguları da dikkate alınmalıdır.

PEM'den köken alan KMM, lezyonun her hangi bir bölümünden gelişebilir; alt veya üst fornikste, palpebral konjonktivada ve kornea üzerinde oluşabilmektedir. Nodüler bir melanom ilk fark edildiğinde küçük (çapı 3 mm'den küçük, kalınlığı 1 mm'den az) veya çok büyük (çapı 10 mm'den büyük, 3 mm'den kalın) olabilmektedir. Özellikle gizli bölgelerde (üst bulber veya fornisyel konjonktiva gibi) yerleşen tümörler teşhis edildiklerinde nispeten büyük olabilirler.

KMM, de novo olarak geliştiğinde, atipik melanositlerin intraepitelyal horizontal büyüme evresini takiben dikey büyüme evresinde substansiya propria'nın tümöral hücreler tarafından invaze olduğu görülmektedir. De novo ortaya çıkan KMM, fokal nodüler melanotik epibulber kitle olarak görünmektedir. Lezyondan çıkan ve lezyona uzanan çok sayıda belirgin epibulber kan damarı mevcuttur. KMM, melanotik, hipomelanotik ya da amelanotik olabilir. En sık interpalpebral aralıktaki limbusta ortaya çıkmaktadır (5, 24). Ayırıcı tanıda melanoma benzer görünüm yaratan lezyonlar gözden geçirilmelidir: stafilom, Axenfeld sinir lupları (24), yabancı cisim. Siliyer cisim malign melanomlarının göz dışı yayılımı da KMM'nu taklit edebilir.

KMM'un metastaz eğilimi yüksektir. Metastaz görülen ilk bölge çoğu zaman preauriküler ya da ön servikal lenf bezleridir. Rejyonel lenf bezi metastazı riskini belirleyen risk faktörleri arasında: başlangıç klinik özellikleri, tümörün kalınlığı, fornisyel ve karunküler yerleşim sayılabilir. Seçilmiş vakalarda lenfatik drenaj çalışmalarının ve nöbetçi (sentinel) lenf bezi biyopsinin rolü araştırılmaktadır.

Birçok geniş retrospektif çalışmaya göre, primer KMM'nin ilk tanı ve tedavisinden sonra metastatik hastalığa bağlı ölüm oranları: 5 yıldan sonra %15-20, 10 yıldan sonra %25-30, 15 yıldan sonra %30-35'tir. Tedaviyi takiben lokal tümör nüksü ile ilgili prognostik faktörler: büyük tümör, histopatolojik kriterlere göre tam çıkarılmamış tümör, istenmeyen yerde tümör yerleşimi, orbital invazyon, tümörün atipili PEM'den köken alması, ilk tedavinin agresifliğidir. Metastaz ve yaşam beklentisi açısından tümörün lokal nüks kötü bir prognostik faktör olduğundan ilk tedavide tümörün tamamı ile eksizyonu önerilmektedir (5, 24).

KMM'da prognoz, cilt melanomlarından daha iyidir. Prognozda en önemli faktör tümörün kalınlığıdır. Tümör kalınlığı dışında mitotik indeks, tümör lokalizasyonu prognozda etkilidir. Mitotik indeks (mitoz/mm^3) ve tümör kalınlığının (mm) çarpılması ile hesaplanan prognostik indeks konjonktiva tümörleri için prognozu doğru olarak göstermektedir. Prognostik indeks <1 ise tümörün nüks riski düşüktür. Kapak ya da forniks konjonktivasından gelişme gösteren KMM'da metastaz riski limbal konjonktivadan gelişenlerden yüksektir. KMM'da 2 mm'den derin lezyonların metastaz riski %31.4 iken 2 mm'den az derinliğe sahip lezyonlarda metastaz riski %11.1 olarak bildirilmektedir.

2.2.5. Konjonktivanın Stromal Tümörleri

2.2.5.1. Vasküler Tümörler

2.2.5.1.1. Piyojenik Granülom

Konjonktivada, tümöre benzer kitle oluşturan vasküler endotel hücreleri ve granülasyon dokusunun proliferasyonudur. Genellikle şaşılık, pterjium cerrahisi, şalazyon gibi enflamatuar olaylar, kimyasal yanık, ftizis bulbi, konjonktiva yabancı cismi, gibi tetikleyici bir olayı takiben günler, haftalar içinde hızla gelişmektedir. Eleve kırmızı kitle görünümündedir. Mikroskopide, kronik enflamatuar hücreler ve küçük çaplı kan damarları içeren granülasyon dokusu görülmektedir (2, 23).

2.2.5.1.2. Kavernöz Hemanjiom

Genellikle gençlerde görülen nadir tümördür. Konjonktivanın derin stromasında kırmızı veya mavi lezyon olarak izlenmektedir (2, 35).

2.2.5.1.3. Lenfanjiom

İzole konjonktival lezyon veya daha sık derin, diffüz orbital lenfanjiomun yüzeyel kısmı olarak karşımıza çıkmaktadır (2, 36). Hayatın ilk dekadında, değişik boyutlarda kistik kanallar içeren multilaküner kitle olarak görülmektedir. Kistik alanlarında kan bulunan lenfanjiomlar, "çukulata kistleri"olarak isimlendirilir (2).

2.2.5.1.4. Kaposi Sarkomu

Özellikle immün sistemi baskılanmış HİV ile enfekte kişilerde gelişmektedir. Human herpes virus-8 ile ilşkisi gösterilmiştir. Klinik görünüm olarak nodüler veya diffüz, mavimsi-kırmızı veya kahverengi kabarık lezyonlardır ve hemorajik konjonktivite benzemektedir. Genellikle alt forniks yerleşimlidir ve yavaş büyüme göstermektedir (2, 37).

2.2.5.2. Lenfoid Tümörler

İzole tümör veya sistemik lenfomanın bulgusu olarak görülmektedirler (2, 38-40). Klinik olarak, konjonktiva stromasında veya Tenon kapsülünün derinlerinde lokalize, diffüz, hafif eleve, pembe lezyondur ("salmon patch" görünümündedir). Konjonktival lenfomalı olgularda sistemik lenfoma açısından incelemeler yapılmalıdır. Histopatolojik olarak benign ve malign lezyonlar tanımlanmaktadır. Mikroskopide, lenfosit hücrelerin karakteristiklerine göre, reaktif lenfoid hiperplazi (RLH) veya malign lenfoma olarak sınıflandırılmaktadır. Histopatolojik olarak, en sık MALT lenfoma (mukozaya özgün dokudan gelişen lenfoma) bildirilmektedir. B-hücreli non-Hodgkin lenfoma, T-hücreli lenfomaya kıyasla daha sık görülmektedir (2, 39-41). Literatürde, lenfomalı olgularda %31-39 sistemik tutulum bildirilmektedir (39, 40).

2.2.5.3. Metastatik Tümörler

Konjonktivada nadiren görülmekle birlikte genellikle meme karsinomu, cilt melanomu ve diğer primer tümörlerin metastazıdır. Konjonktiva stromasında, vaskülarize, etli, pembemsi kitlelerdir. Cilt melanomuna bağlı metastazlar pigmentedir (2, 42).

2.2.6. Karunküler Tümörler

Karunkül, cilt ve konjonktiva yapılarını içermektedir ve bu bölgede görülen tümörler muköz membranlarda ve ciltte görülen tümörlerle benzerlik göstermektedir. Histopatolojide, karunküler tümörlerin % 95'i benign, % 5'i malign olarak bildirilmektedir (2). Shields ve ark., 57 hastada karünkülde 24 nevüs, 32 papillom bildirmektedirler (43). Diğer karunküler lezyonlar arasında pyojenik granülom, inklüzyon kisti, sebase hiperplazi, sebase adenom ve onkositom yer almaktadır. Onkositom, lakrimal veya tükrük bezlerinden köken alan benign tümördür. Karunkülde, mavi kistik görünümünde olup yardımcı lakrimal bezlerden köken aldığı düşünülmektedir (2).

2.2.7. Diğer Konjonktiva Tümörleri

Konjonktivada daha nadir görülen tümörler arasında: dermolipom, respiratuar koristom, keratoakantom, dakriyoadenom, varis, hemanjioperisitom, fibrom, fibröz histiositom, nörilemom, granüler hücreli tümör, ksantom, jüvenile ksantogranülom, retikülohistiositom, miksom, rabdomiyosarkom gibi tümörler yer almaktadır (2, 36, 44-54).

2.3. Konjonktiva Tümörlerinde Tanı Yöntemleri

Konjonktiva tümörlerinde tanı yöntemleri biyomikroskopi, ultrason biyomikroskopi, bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme

(MRG), insizyonel/eksizyonel biyopsidir. Nadiren impresyon sitolojisi de kullanılabilir (2, 56).

2.4. Konjonktiva Tümörlerinde Tedavi Seçenekleri

Benign ve premalign-malign konjonktiva tümörlerinde tedavi seçenekleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (2).

2.4.1. İzlem

Benign konjonktiva tümörleri periodik aralıklarla izlenebilir (2, 19).

2.4.2. İnsizyonel Biyopsi/ Subtotal Eksizyonel Biyopsi

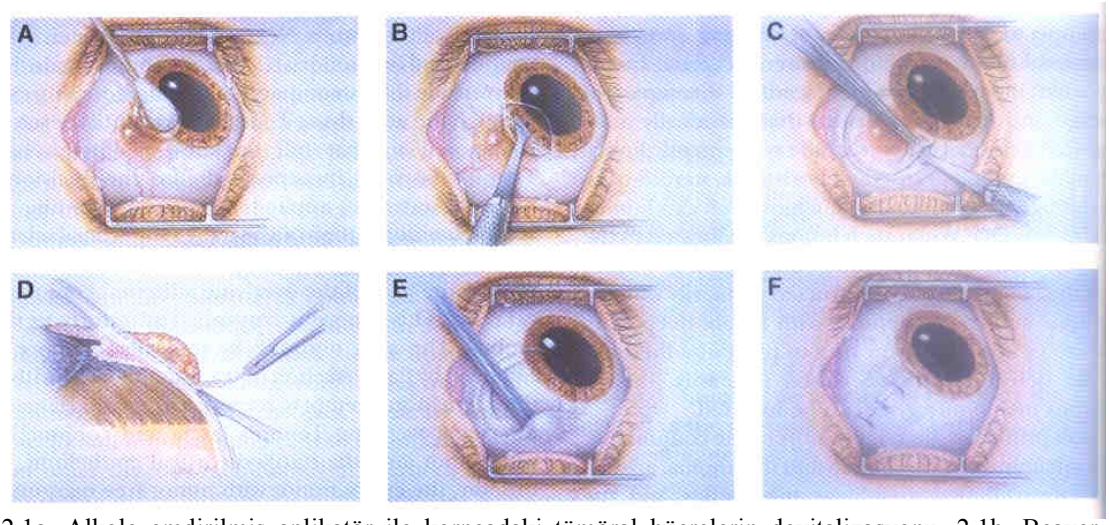
Tam olarak çıkarılması mümkün olmayan benign ve malign konjonktiva tümörlerinde subtotal eksizyonel biyopsi uygulanır. Ayrıca, tanısal amaçlı (örneğin, PEM ve MM ayırımı için) insizyonel biyopsi yapılabilir.

2.4.3. Eksizyonel Biyopsi

Malign konjonktiva tümörlerinde parsiyel lameller sklerokonjonktivektomi (PLSK) tekniği ile tümör eksizyonu tercih edilir. Benign tümörlerde yüzeyel sklera lifleri alınmadan total eksizyonel biyopsi (TEB) veya subtotal eksizyonel biyopsi yapılır.

Parsiyel lameller sklerokonjonktivektomi tekniğinde limbal yerleşimli ve korneaya invazyon gösteren premalign-malign konjonktiva tümörlerinde alkole emdirilmiş aplikatör korneaya uygulanır. Epitel hücreleri devitalize olur ve Bowman tabakasından tümör hücreleri kolayca uzaklaştırılır. Beaver bıçağı yardımıyla cerrahi

mikroskop altında, kornea invazyonu olan bölgenin 2 mm dışındaki alan santralden limbusa doğru kazınır. Bir sonraki aşamada, tümör sınırların 4-6 mm dışında limbus tabanlı pentagonal veya sirküler konjonktival insizyon yapılır. Tenon kapsülü korunarak skleraya kadar diseksiyon yapılır ve tam kalınlıkta konjonktiva ve Tenon kapsülü eksize edilir. İkinci insizyon, sklerada 0.2 mm derinliğinde ve cerrahi alanın 2 mm dışına çıkacak şekilde yapılır. Skleral insizyon limbusa doğru ilerletilir ve bu şekilde yüzeyel skleral lamella üzerindeki Tenon kapsülü, tümörü içeren konjonktiva ve alkol ile gevşetilmiş korneal epitel ile total olarak eksize edilir ("no touch" tekniği). Eksize edilen parça cerrahi sınırlar işaretlenerek histopatolojik incelemeye gönderilir. Sağlıklı dokuları tümöral hücre kontaminasyondan korumak amacıyla tümör eksizyonu işlemi tamamlandıktan sonra cerrahi alan kapatılmasında cerrahi aletler değiştirilir (2, 19).



2.1a. Alkole emdirilmiş aplikatör ile korneadaki tümöral hücrelerin devitalizasyonu, 2.1b. Beaver bıçağı yardımıyla kornea invazyonu olan bölgenin 2 mm dışındaki alan santralden limbusa doğru kazınması, 2.1c. Konjonktiva tümörünün 2 mm sağlam konjonktiva dokusu ile eksize edilmesi, 2.1d. Skleraya invazyon gösteren tümörlerde yüzeyel sclera liflerinin eksizyonu, 2.1e. Cerrahi sınırlara kriyoterapi uygulanması, 2.1f. Yara yerinin primer sütürasyonu (2).

Şekil 2.1. Parsiyel lameller sklerokonjonktivektomi tekniği ile total eksizyonel biyopsi.

2.4.4. Kriyoterapi

Tümör eksizyonu sonrası bulber konjonktiva sınırlarına kriyoterapi ek olarakuygulanabilir (19). İlk kez, 1980 yılında Jakobiec ve ark. tarafından konjonktiva malign melanomunda kullanılmıştır. Kriyoterapi, subklinik, mikroskopik tümör hücrelerini elimine ederek YHK ve MM gibi malign tümörlerin nüksünü azaltmaktadır. Yassı hücrelere kıyasla, melanositler kriyoterapiye daha duyarlıdır; melanositler -10 C° ile hasara uğrarken epitel hücreleri –30 C° ile hasara uğramaktadır (57). Bu yöntem, PEM ve sebase bez karsinomun konjonktiva invazyonunda da kullanılabilmektedir (2, 27). Kriyoterapide, mekanik hücre hasarı, iskemik nekroz ve salgılanan tümör antijenlerine karşı immünolojik cevap ile tümöral hücreler yok edilmektedir. Yeterli etki için, hızlı donma ve yavaş çözünme tavsiye edilir. Kriyoterapi, probun çevresinde 2-3 mm buz küresi oluşuncaya kadar uygulanır. Buz küresinin derinliği, konjonktivada 2 mm, episkleral doku ve limbusta 1 mm, korneada 0.5 mm'dir.

Kriyoterapinin oküler dokular üzerine yan etkileri bildirilmektedir. Korneoskleral limbus ve siliyer cismin aşırı donması, lokalize iris atrofisi, katarakt, üveit, skleral ve korneal incelme, oküler hipotoni, ftizis bulbi, termik enflamatuar ödem, iritis, arka sineşi ve korneal skarlara neden olabilmektedir (2, 57, 58).

2.4.5. Topikal Kemoterapi

Son çalışmalarda, KİN, YHK, PEM, MM ve sebase bez karsinomun konjonktiva invazyonunda topikal mitomisin C (MMC), 5-Fluorourasil (5-FU) veya İnterferon-alfa 2 b'nin (İNF-α2b) uygulamalarının başarısı bildirilmektedir (28, 59, 61). Özellikle de, YHK'da primer cerrahi tedaviyi takiben gelişen nükslerde %0.02 MMC ve/veya %0.04 MMC ve 5-FU damlaları başarı ile kullanılmaktadır. KİN ve YHK'da cerrahi sınırlarda tümöral hücre mevcudiyetinde ameliyat sonrası topikal %0.02 MMC kullanımı (12, 15, 20, 61), PEM ve MM'da ise cerrahiyi takiben topikal %0.04 MMC kullanımı önerilmektedir (28, 61). PEM ve MM'da topikal MMC kemoterapisi yassı epitelyal neoplazilerdeki kadar olmasa da, gene de başarılı bir

tedavi yöntemi olarak bildirilmektedir (2, 28). Papillomlu olgularda cerrahi eksizyon, topikal MMC, İNF-α2b ile kombine edilmesi durumunda nüks riski azalmaktadır (2, 6, 8, 9). MMC ve 5-FU nadiren de olsa korneoskleral erimeye yol açabilmektedir. Bu nedenle bu tip bir tedaviye başlamadan önce bulber konjonktiva ve korneal epitelin iyileşmesi beklenmelidir. Tedavide 2 hafta etkilenen göze 4x1 damla/gün damlatılır, 2 hafta tedaviye ara verilir, bu süre zarfında eğer klinik olarak belirgin rezidüel hastalık izleniyorsa ikinci 2 haftalık küre geçilir.

Topikal kemoterapiye alternatif bir tedavi de İNF-α2b ile topikal immünoterapidir. Bu tedavi topikal kemoterapiye benzer sonuçlar sağlamakta ve normal epitele, korneaya ve konjonktivaya toksik etkisi daha az olduğu bildirilmektedir (14, 15). Toksisitesi daha az olan topikal İNF-α2b yassı hücreli malignitelerinde kullanılabilir, fakat etkili bir sonuç için birkaç ay kullanılması gerekmektedir (2, 15, 59). Topikal kemoterapötiklerin toksisitesine bağlı kuru göz, punktat epitelyopati ve punktum stenozu gelişebilmektedir (28, 60). Açık konjonktiva yaralarında ve aşırı kullanımda kornea erimesi ve katarakt gelişebilir (61).

2.4.6. Radyoterapi (RT)

KİN ve YHK'lı hastalarda stronsiyum-90 (Str-90) kontakt radyoterapisi 1mm'den ince lezyonlarda ve postoperatif rezidü tümör mevcudiyetinde 60 Gy'lik tek doz veya 20 Gy'lik 3 doz; 1mm'den kalın olan lezyonlarda 20 Gy'lik 4-7 ayrı dozda doz aralığı 1 hafta olmak üzere verilmesi önerilmektedir. Kontakt radyasyon tedavisinin potansiyel bir komplikasyonu tedavi alanında gelişen korneoskleral harabiyettir (62, 64).

Konjonktiva tümörlerinde, eksternal ve plak RT kullanılmaktadır. Lokal eksizyonu mümkün olmayan büyük ve diffüz konjonktiva lenfomaları ile metastatik karsinomlarda, total dozu 3 000-4 000 cGy olan eksternal RT uygulanır. Yan etkileri arasında kuru göz, punktat epitelyopati ve katarakt yer almaktadır (63).

Konjonktival malign lenfoma ve metastatik tümörlerde total dozu 3 000-4 000 cGy olan plak RT de kullanılmaktadır. 6 000-8 000 cGy gibi yüksek dozlarda RT radyasyona daha dirençlı olan MM ve YHK'da endikedir. Plak RT, genellikle tam olarak eksize edilemeyen diffüz konjonktiva tümörlerinde veya multipl nüks gösteren tümörlerde kullanılmaktadır. Düşük doz (2 000 cGy) plak RT steroide dirençli benign piyojenik granülomda ve Kaposi sarkomunda uygulanabilir (2, 34, 37, 64).

2.4.7. Modifiye Enükleasyon

Göziçi invazyon gösterenve yaygın malign konjonktiva tümörlerinde modifiye enükleasyon uygulanmaktadır. YHK'nın mukoepidermoid ve spindle hücreli tipleri göz içi invazyonuna eğilimlidir. Limbusa yakın olan tümörlerde peritomi tümörün 3-4 mm posteriorunda yapılmalıdır ve tümör bulbus ve limbusa yapışık olarak çıkarılmalıdır. Optik sinir kesilerek bulbusun çıkarılmasını takiben kalan konjonktiva sınırlarına kriyoterapi uygulanması önerilmektedir. Bu prosedürden sonra çoğu kez yara yerini kapamak ve forniksleri oluşturmak için konjonktiva yetersizliğinden dolayı mukoza membran grefti veya amniotik membran kullanılabilmektedir (2).

2.4.8. Ekzenterasyon

Orbita invazyonu gösteren malign konjonktiva tümörlerinde uygulanır. Göz kapakları tutulumu yok ise kapak koruyucu ekzenterasyon yapılabilmektedir (2, 30, 33, 65).

2.4.9. Mukoza Membran Grefti

Büyük konjonktiva tümörlerin eksizyonu sonrası konjonktiva onarımı için ya konjonktiva otogreftleri ya da mukoza greftleri gerekmektedir. Donör seçenekleri arasında diğer gözün konjonktivası, bukkal mukoza veya amniotik membran greftleri yer almaktadır (2, 66, 67).

2.4.9.1. Amniotik Membran Transplantasyonu (AMT)

Amniotik membran, oküler yüzey rekonstrüksiyonu için çeşitli klinik endikasyonlarda artan oranda kullanılmaktadır. Özel solüsyonlarda saklanmış veya bizim kullandığımız gibi taze, solüsyonda bekletilmemiş olarak kullanilabilir (68). Amniotik membran iki önemli klinik etki sağlamaktadır: epitelizasyonun kolaylaştırılması ve enflamasyon ile fibrozisin baskılanması. Amnion bazal membranı epitel hücrelerinin migrasyonunu kolaylaştırarak, bazal epitelyal adhezyonu güçlendirerek, hücresel apoptozisi engelleyerek ve hücresel differansiasyonu teşvik ederek epitelizasyonu sağlamaktadır. Buna ek olarak, klinik çalışmalarda amniotik membranın neovaskülarizasyonu ve fibrozisi azaltıcı anti-enflamatuar özellikleri gösterilmektedir (66, 67, 69).

Günümüze kadar amniotik membran, inatçı epitel defektleri ve steril ülserasyonu da içine alan, kapsamı giderek genişleyen çeşitli bozuklukların tedavisinde kullanılmıştır. Ayrıca, AMT, desmatosel, kornea perforasyonu ve sklera perforasyonu tedavisinde de kullanılmıştır. AMT, limbal kök hücre transplantasyonuna yardımcı yöntem olarak da kullanılmaktadır (5, 68, 69).

AMT aynı zamanda kimyasal veya termal yanıkların akut ve kronik fazlarında oküler yüzeyin tedavisi için kullanılmaktadır. AMT, konjonktival tümörlerin eksizyonu sonrasında oluşan defektleri kapamada, semblefaronda, blefaroşalazisde, skleral greftin üstünü kapamada ve pterjium cerrahisinde de uygulanmaktadır (66, 67).

AMT'den sonra enflamasyonun azalması ve reepitelizasyonu tamamlanmasına kadar büyük çaplı hidrofilik bandaj kontakt lens ve topikal antibiyotik kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, red reaksiyonunu önlemek amacıyla 3 ay süreyle topikal steroid kullanımı gerekmektedir (68, 69).

AMT sonrası en sık görülen komplikasyonlar: amniotik membranın yerinden ayrılması, cerrahi sonrası irritasyon ve ağrıdır (16).

2.4.10. Diğer Tedavi Yöntemleri

Konjonktiva tümörlerinde kullanılan diğer tedavi yöntemlerin arasında, oral Cimetidin (Tagamet), topikal kortikosteroid tedavisi, YHK'da fotodinamik tedavisi yer almaktadır.

Diffüz ve nüks konjonktival papillomlarda cerrahi tedaviye ek olarak oral Cimetidin (H2 reseptör anatagonisti) 200 mg, 4x1/gün uygulanmaktadır. Cimetidin, immün sistemi baskılayarak papillomda regresyona neden olmaktadır (2, 10).

Küçük herediter benign intraepitelyal diskeratoz lezyonları ve bazı piyojenik granülomlar da topikal kortikosteroidlerle tedavi edilebilir (2, 4, 11).

Günümüzde, yassı hücreli karsinomun tedavisinde cerrahi tedaviye ek olarak fotodinamik tedavi de uygulanmaktadır. Barbazetto ve ark., YHK'lı üç hastaya 1-3 kez Verteporfin (6 mg/m²) tedavisinden 1 hafta sonra tüm hastalarda tümör damarlarında ve normal konjonktiva damarlarında anjiografik olarak oklüzyon ve tedaviden 1 ay sonra tümör regresyonu bildirmektedirler. Çalışmacılar, fotodinamik tedaviyi YHK'nın tedavisine ek bir tedavi yöntemi olarak görmektedirler (21).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Tümör Servisi'ne Nisan 1997-Kasım 2007 yılları arasında başvuran klinik ve histopatolojik olarak benign ve premalign-malign konjonktiva tümörü tanısı alan toplam 209 olgu dahil edildi. Olgular, büyük çoğunlukla (>%95) tek cerrah tarafından opere edildi.

Olgu dosyaları tanı gruplarına göre ayrılarak retrospektif olarak incelendi. Olguların yaşı, cinsiyeti, göz tutulumu (sağ, sol), konjonktiva tümörlerinin klinik ve histopatolojik özellikleri, ilk tedavi, ilk tedaviden ilk nüks gelişene kadar geçen süre (hafta), ilk nüks tedavisi, ilk nüks tedavisinden ikinci nüks gelişene kadar geçen süre (hafta), ikinci nüks tedavisi, üçüncü nüks gelişene kadar geçen süre (hafta), üçüncü nüks tedavisi, rejyonel lenf bezi metastazı ve uzak metastazlar değerlendirildi.

Konjonktiva tümörlerinin klinik özellikleri tümör büyüklüğünü (mm); tümörün kadran lokalizasyonunu (nazal, temporal, üst, alt); kornea, göziçi ve orbita invazyonunu içermekteydi.

Tüm olgular ayrıntılı biyomikroskopik muayene sonucu benign veya premalign-malign konjonktiva tümörü tanısı aldı. Muayene sonucuna göre, olgu özellikleri ve gerekli endikasyonlar doğrultusunda izlem ile takip veya cerrahi tedavi yapıldı.

Benign konjonktiva tümörlerinde izlem veya cerrahi tedavi uygulandı. Malign konjonktiva tümörlerinde TEB ve ek tedavi yöntemleri: TEB + Kriyo; TEB+AE; TEB+Kriyo+AE; TEB+Kriyo+AE+AMT; TEB+Kriyo+Str-90;

TEB+Kriyo+MMC; TEB+Kriyo+AE+Str-90; TEB+Kriyo+AE+MMC; TEB+Kriyo+RT/KT; enükleasyon ve ekzenterasyon uygulandı.

3.1. Total Eksizyonel Biyopsi

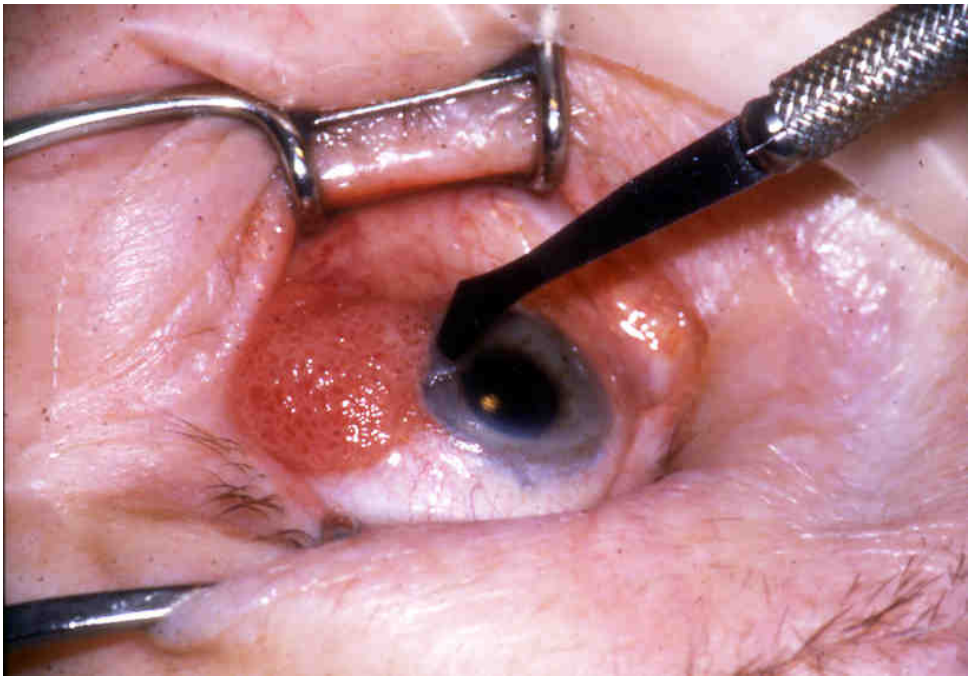
Total eksizyonel biyopside lokal anestezi sağlandıktan sonra lezyon 2 mm sağlam konjonktiva dokusu ile eksize edildi ve konjonktiva primer olarak kapatıldı. Ameliyat sonrası 2 hafta süreyle lokal steroid ve antibiotikli damlalar kullanıldı.

3.2. Kriyoterapi

Kriyoterapi, total eksizyon sonrası, lokal tümör nüksünü azaltmak amacıyla rezeksiyonun iki kenarı ile tabanına, nitroz oksit kriyoterapi ünitesi kullanılarak 2.5 mm'lik kriyoterapi probu ile iki kez 10-30 saniye kadar dondurup (-30 derecede) çözme tekniği ile yapıldı. Kriyoterapi probun çevresinde 2-3 mm buz küresi oluşuncaya kadar uygulandı.

3.3. Alkol Epitelyektomi

Alkol epitelyektomi (AE), limbal yerleşimli ve korneaya invazyon gösteren tümörlerde alkole emdirilmiş aplikatör korneaya uygulandı. Epitel hücreleri devitalizasyona uğratarak Bowman tabakasından tümör hücreleri kolayca uzaklaştırıldı. Beaver bıçağı veya lameller bıçak yardımıyla cerrahi mikroskop altında, kornea invazyonu olan bölgenin 2 mm dışındaki alan santralden limbusa doğru kazındı.



Şekil 3.1. Parsiyel lameller sklerokonjonktivektomi tekniğinde kornedaki lezyonun Beaver bıçağı ile santralden limbusa doğru kazınması.

3.4. Amniotik Membran Transplantasyonu (AMT)

Amniotik membran transplantasyonunu, büyük konjonktiva tümörlerinin eksizyonu sonrası, konjonktiva dokusunun primer kapatılması mümkün olmadığı durumlarda kullandık. Amniotik membranı taze olarak uyguladık.

3.5. Stronsiyum-90 Kontakt Radyasyon Tedavisi

Str-90 aplikatörleri ile kontakt radyasyon tedavisi tümöral dokunun eksizyonunu takiben cerrahi sınırlarda rezidü tümör mevcudiyetinde uygulandı. Tedavide, 1 mm derinlikte 60 cGy tek doz veya 3 kez 20 cGy'lik dozlarda göz duvarı hedeflendi.

3.6. Topikal Mitomisin C Uygulanması

Total eksizyon sonrası, histopatolojik incelemede cerrahi sınırlarda tümöral hücre mevcut olan KİN ve YHK'lı olgulara topikal %0.02'lik MMC, PEM ve MM'lu olgulara ise topikal %0.04'lük MMC uyguladık. Topikal tedavi, 4x1/gün olarak 1 hafta süreyle uygulanıp oküler yüzeyin yenilenmesine izin vermek amacıyla 1 hafta ara verildi. Bu kür bir kez daha tekrarlandı ve toplam 2 hafta topikal kemoterapi uygulanmış oldu. Olgulara, topikal MMC kullandıkları süre içinde suni gözyaşı damla verildi.

3.7. Enükleasyon ve Ekzenterasyon

Göziçi invazyonu veya yaygın malign konjonktiva tümörleri olan olgularda modifiye enükleasyon ve orbita invazyonu olgularda ekzenterasyon daha önce tanımlanmış olan yöntemlerle yapıldı.

3.8. Radyoterapi ve Kemoterapi

Histopatolojik incelemede cerrahi sınırlarda tümöral hücre saptanan olgularda eksternal radyoterapi (3 000- 4 000 cGy), sistemik lenfomalı hastalara ise kemoterapi (Siklofosfamid, Vinkristin, Doksorubisin, Prednizon ile) uygulandı.

3.9. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli ölçümlü değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde, niteliksel değişkenler ise gözlem sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Nominal değişkenlerin nükssüz yaşam süresi (hafta) üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olup olmadığı Log Rank

istatistiği kullanılarak Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Her bir durum için beklenen nükssüz ortalama yaşam süreleri hesaplandı. Yaş ve tümör büyüklüğünün nüks üzerindeki etkileri ise tek değişkenli Cox Regresyonu kullanılarak incelendi. Her bir değişkene ilişkin rölatif risk ve %95 güven aralıkları hesaplandı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya yaşları 2 ile 84 arasında değişen 109'u kadın (%52.2), 100'ü (%47.8) erkek olmak üzere 209 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 52.1±20.1 yıl idi. Klinik ve patolojik değerlendirme sonucunda hastaların 60'ında (%28.7) benign, 149'unda (%71.3) ise premalign-malign konjonktiva tümörü saptandı. Benign konjonktiva tümörü olan olguların 23'ü (%38.2) nevüs, 8'i (%13.3) papillom, 4'ü (%6.7) limbal dermoid, 4'ü (%6.7) lenfanjiom, 1'i (%1.7) piyojenik granülom, 1'i (%1.7) epibulber koristom, 1'i (%1.7) psödoepitelyomatöz hiperplazi ve 1'i (%1.7) kapiller hemanjiom 4'ü (%6.7) dejenerasyon, 13'ü (%21.6) tümör içermeyen dokular grubunda yer almaktaydı. Premalign-malign konjonktiva tümörü olan olguların 42'sinde (%28.2) KİN, 72'sinde (%48.3) YHK, 8'inde (%5.4) PEM, 15'inde (%10.1) MM, 2'sinde (%1.3) RLH ve 10'unda (%6.7) malign lenfoma mevcuttu (Tablo 4.1). PEM'li toplam 8 (%5.4) olgudan 2 (%25) olguda PEM ve MM birlikte görüldü.

Benign konjonktiva tümörlerinde yaş ortalaması 32.1±21.2 yıl iken malign konjonktiva tümörlerinde yaş ortalaması 59.6±13.9 yıl idi. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde benign konjonktiva tümörlerine göre yaş ortalaması istatistiksel olarak daha yüksek idi (p=0.04). Benign konjonktiva tümörü olan olguların 31'i (%51.7) kadın, 29'u (%48.3) erkek idi. Premalign-malign konjonktiva tümörü olan olguların 78'i (%52.3) kadın ve 71'i (%47.7) erkek idi (Tablo 4.2).

Konjonktiva nevüsü olan olguların yaş ortalaması diğer benign konjonktiva tümörlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi (p=0.02). Papillom, limbal dermoid ve lenfanjiom ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik görülmedi (p değerleri sırasıyla; 0.45, 0.17 ve 0.49 olarak bulundu). Dejenerasyon ve tümör içermeyen dokulara sahip olguların yaş ortalamaları sırasıyla; diğer benign konjonktiva tümörlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi (p=0.02, Tablo 4.2).

Takip başlangıcında tüm olgularda ortalama bazal tümör çapı 7.3±4.7 mm ve ortalama tümör kalınlığı 2.2±2.8 mm idi. Benign konjonktiva tümörlerinde ortalama bazal tümör çapı 5.7±3 mm ve ortalama tümör kalınlığı 1.8±1.1 mm idi. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde ise ortalama bazal tümör çapı 7.8±5.03 mm ve ortalama tümör kalınlığı 2.4±3.2 mm idi.

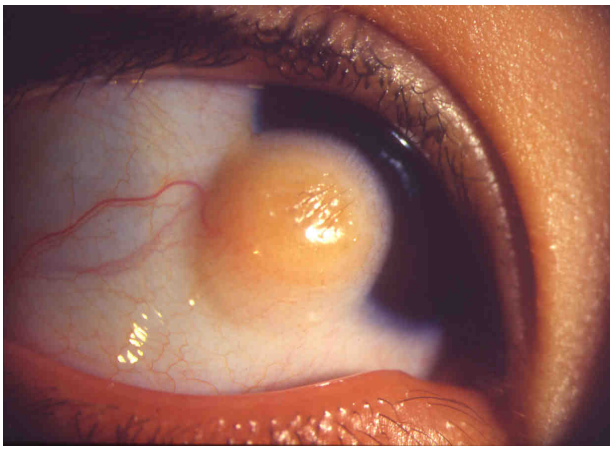
Tablo 4.1. Konjonktiva tümörlerinin dağılımı

Konjonktiva Tümörleri	**Olgu Sayısı n (%)**
Benign Tümörler	**60 (%28.7)**
Nevüs	23 (%38.2)
Papillom	8 (%13.3)
Limbal dermoid	4 (%6.7)
Lenfanjiom	4 (%6.7)
Piyojenik granülom	1 (%1.7)
Epibulber koristom	1 (%1.7)
Psödoepitelyomatöz hiperplazi	1 (%1.7)
Kapiller hemanjiom	1 (%1.7)
Dejenerasyon	4 (%6.7)
Tümör içermeyen dokular	13 (%21.6)
Premalign-malign tümörler	**149 (%71.3)**
Konjonktival intraepitelyal neoplazi	42 (%28.2)
Yassı hücreli karsinom	72 (%48.3)
Primer edinsel melanozis	8 (%5.4)
Malign melanom	15 (%10.1)
Reaktif lenfoid hiperplazi	2 (%1.3)
Malign lenfoma	10 (%6.7)

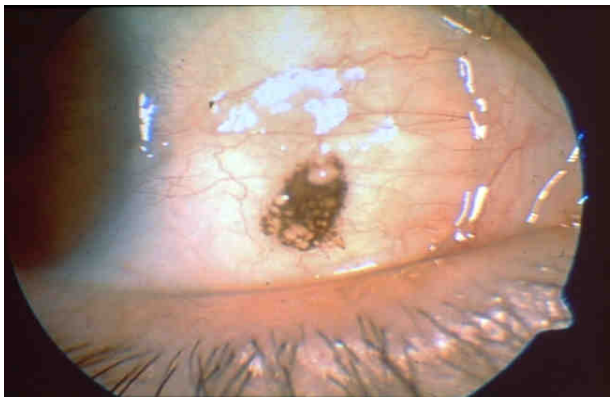
Tablo 4.2. Benign ve premalign-malign konjonktiva tümörlerinin yaş ve cinsiyet dağılımı

Konjonktiva tümörleri	**Yaş** Ortalama± standart sapma	**Cinsiyet**	
		Kadın n (%)	**Erkek n (%)**
Benign konjonktiva tümörleri	32.1±21.2	31(%51. 7)	29(%48.3)
Nevüs	21.5±14.3	11(%47.8)	12(%52.2)
Papillom	37.1±14.4	1(%12.5)	7(%87.5)
Limbal dermoid	5.0±2.5	1(%25)	3(%75)
Lenfanjiom	40.2±23.1	4(%100)	0(%0)
Piyojenik granülom	30.0	0(%0)	1(%100)
Epibulber koristom	2.5	1(%100)	0(%0)
Psödoepitelyomatöz hiperplazi	58.0	0(%0)	1(%100)
Kapiller hemanjiom	27.0	1(%100)	0(%0)
Dejenerasyon	58.2±2.4	4(%100)	0(%0)
Tümör içermeyen dokular	48.1±21.3	8(%61.5)	5(%38.5)
Premalign-malign konjonktiva tümörleri	59.6±13.9	78(%52.3)	71(%47.7)
Konjonktival intraepitelyal neoplazi	58.2±14.2	21(%50)	21(%50)
Yassı hücreli karsinom	62.1±13.1	42(%58.3)	30(%41.7)
Primer edinsel melanozis	50.1±21.2	2(%25)	6(%75)
Malign melanom	57.7±10.6	7 (%46.7)	8 (%53.3)
Reaktif lenfoid hiperplazi	49.5±31.8	1(%50)	1(%50)
Malign lenfoma	59.6±8.9	5(%50)	5(%50)

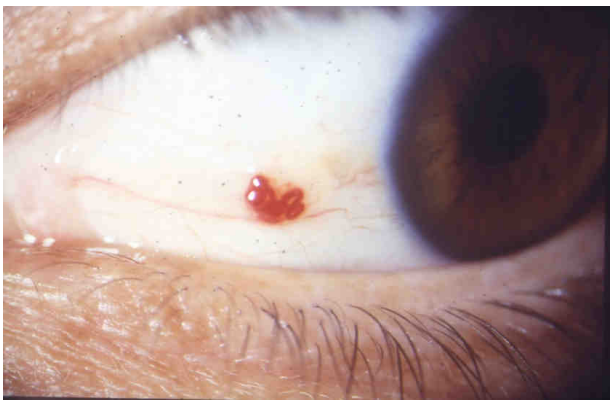
Benign konjonktiva tümörlerinden nevüs, limbal dermoid, lenfanjiom, dejenerasyon ve tümör içermeyen dokuların varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik görülmedi. Buna karşın papillom erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekteydi (p=0.02) (Tablo 4.2).



Şekil 4.1. Limbal dermoid.



Şekil 4.2. Konjonktival nevüs.



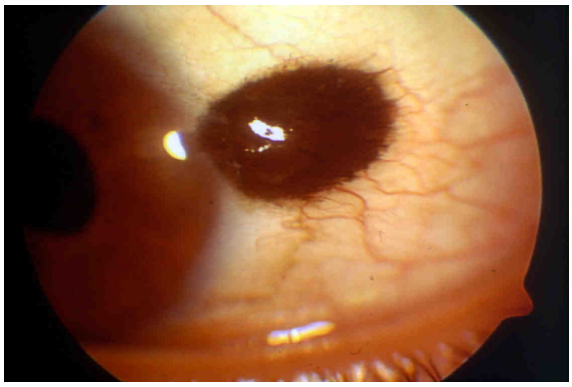
Şekil 4.3. Konjonktivada kapiller hemanjiom.

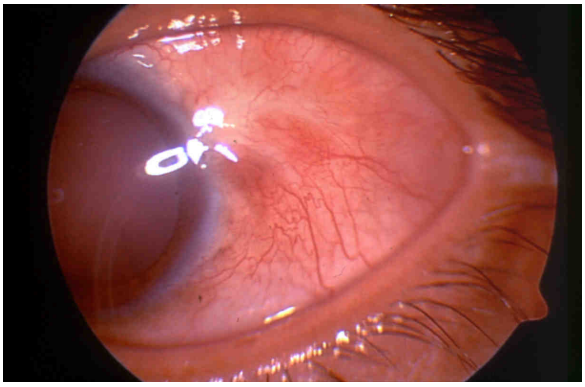
Tablo 4.3. Benign konjonktiva tümörlerinde izlem ve cerrahi tedavinin dağılımı

Benign konjonktiva tümörleri	İzlem n(%)	Cerrahi tedavi
		TEB* veya subtotal eksizyonel biyopsi n (%)
Nevüs	6 (%26.1)	17 (%73.9)
Papillom	0 (%0)	8 (%100)
Limbal dermoid	2 (%50)	2 (%50)
Lenfanjiom	0 (%0)	4 (%100)
Piyojenik granülom	0 (%0)	1 (%100)
Epibulber koristom	0 (%0)	1 (%100)
Psödoepitelyomatöz hiperplazi	0 (%0)	1 (%100)
Kapiller hemanjiom	0 (%0)	1 (%100)
Dejenerasyon	0 (%0)	4 (%100)
Tümör içermeyen dokular	0 (%0)	13 (%100)

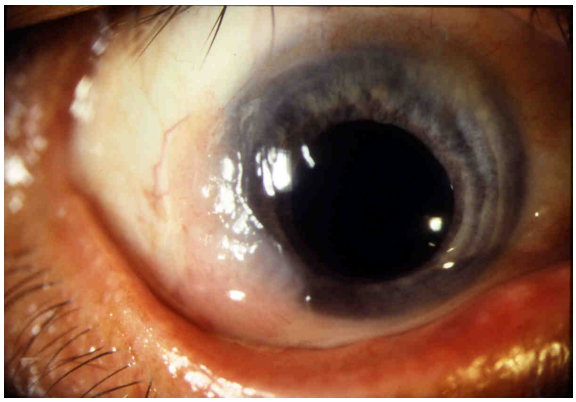
*TEB-Total eksizyonel biyopsi

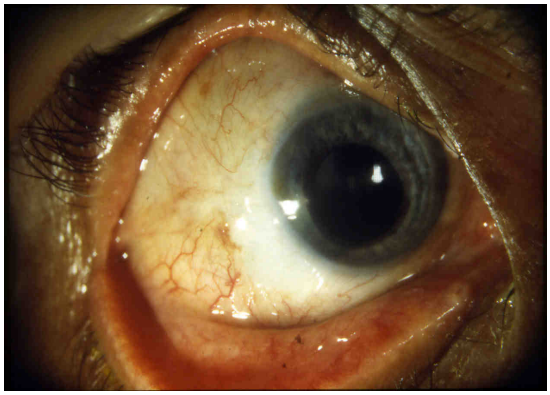
Benign konjonktiva tümörlerinden yalnızca 8 olgu (6 nevüs ve 2 dermoid) izleme alınırken geri kalan 52 olguya TEB veya subtotal eksizyonel biyopsi uygulandı (Tablo 4.3).



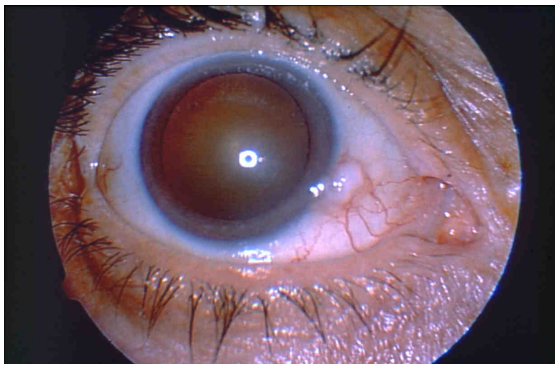


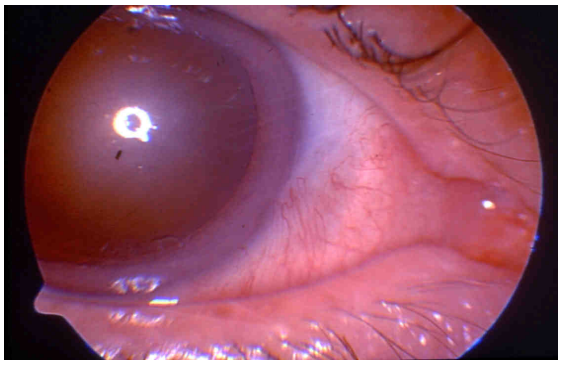
Şekil 4.4a. Konjonktival nevüs, **4.4b.** Total eksizyonel biyopsi sonrası 1. ayda görünüm.





Şekil 4.5a. Konjonktival papillom, **4.5b.** Total eksizyonel biyopsi sonrası 1. ayda görünüm.





Şekil 4.6a. Psödoepitelyomatöz hiperplazi, **4.6b.** Total eksizyonel biyopsi sonrası 1. ayda görünüm.

Tablo 4.4. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde yapılan cerrahi ve ek tedavi yöntemlerinin dağılımı

Cerrahi ve ek tedavi	Toplam olgu sayısı n (%)
TEB*+Kriyo+AE*** **	43 (%30.1)
TEB+Kriyo	28 (%19.6)
TEB+Kriyo+AE+MMC** **	20 (%14)
TEB+AE	10 (%6.9)
TEB+Kriyo+AE+AMT*** **	7 (%4.9)
TEB+Kriyo+Str-90**** **	7 (%4.9)
TEB+Kriyo+MMC	7 (%4.9)
TEB+Kriyo+AE+Str-90	6 (%4.2)
TEB+Kriyo+RT***** **	6 (%4.2)
TEB+Kriyo+KT****** **	2 (%1.4)
Enükleasyon	4 (%2.8)
Ekzenterasyon	3 (%2.1)

TEB*- Total eksizyonel biyopsi; Kriyo**- Kriyoterapi; AE***- Alkol epitelyektomi; MMC****- mitomisin C (topikal); AMT*****- Amnion membran transplantasyonu; Str-90******- stronsiyum-90; RT*******- Radyoterapi; KT********- Kemoterapi

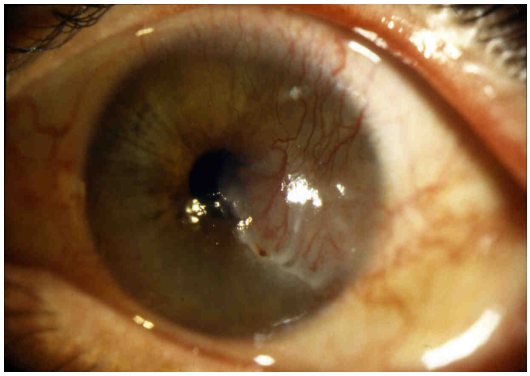
Cerrahi yöntemlerinden 43 olguda (%30.1) TEB+Kriyo+AE, 28 olguda (%19.6) TEB+Kriyo, 20 olguda (%14) TEB+Kriyo+AE+MMC, 10 olguda (%6.9) TEB+AE, 7 olguda (%4.9) TEB+Kriyo+AE+AMT, 7 olguda (%4.9) TEB+Kriyo+Str-90, 7 olguda (%4.9) TEB+Kriyo+MMC, 6 olguda (%4.2) TEB+Kriyo+AE+Str-90, 6 olguda (%4.2) TEB+Kriyo+RT, 2 olguda (%1.4) TEB+Kriyo+KT, 4 olguda (%2.8) enükleasyon ve 3 olguda (%2.1) ekzenterasyon uygulandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde yapılan cerrahi ve ek tedavi yöntemlerinin olgu tipine göre dağılımı

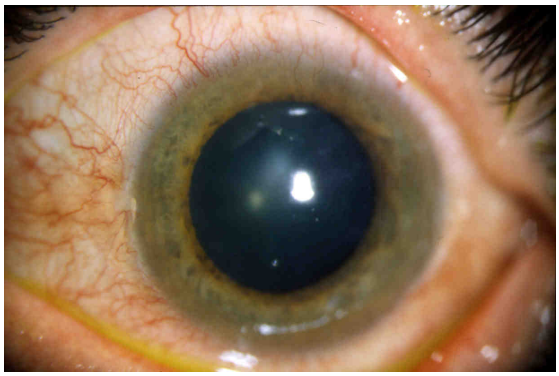
Cerrahi ve ek tedavi	YHK* n (%)	KİN** n (%)	PEM*** n (%)	MM**** n (%)	RLH ***** n (%)	Malign lenfoma n (%)
TEB+Kriyo+AE	26(%36.1)	14(%33.3)	-	3(%20)	-	-
TEB+Kriyo	11(%15.3)	10(%23.8)	1(%12.5)	2(%13.3)	-	4(%40)
TEB+Kriyo+AE+MMC	13(%18.1)	6(%14.3)	-	1(%6.7)	-	-
TEB+AE	6(%8.3)	4(%9.5)	-	-	-	-
TEB+Kriyo+AE+AMT	2(%2.8)	2(%4.8)	-	3(%20)	-	-
TEB+Kriyo+Str-90	4(%5.5)	3(%7.1)	-	-	-	-
TEB+Kriyo+MMC	2(%2.8)	1(%2.4)	1(%12.5)	3(%20)	-	-
TEB+Kriyo+AE+Str-90	2(%2.8)	2(%4.8)	-	2(%13.3)	-	-
TEB+Kriyo+RT	-	-	-	-	2 (%100)	4(%40)
TEB+Kriyo+KT	-	-	-	-	-	2 (%20)
Enükleasyon	4(%5.5)	-	-	-	-	-
Ekzenterasyon	2(%2.8)	-	-	1(%6.7)	-	-

YHK*- Yassı hücreli karsinom; KİN**- Konjonktival intraepitelyal neoplazi; PEM***- Primer edinsel melanozis; MM****- Malign melanom; RLH*****- Reaktif lenfoid hiperplazi

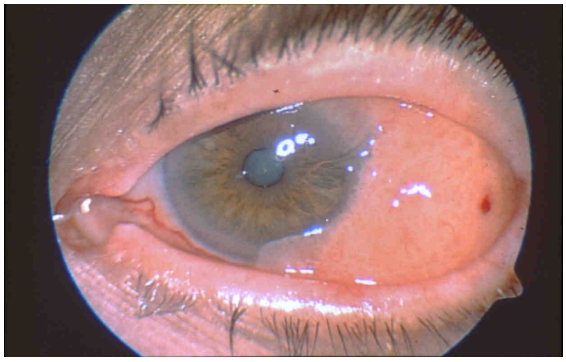
Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde tedavi olarak en sık TEB+Kriyo+AE uygulandı. Bu tedavi YHK'lı- 26 (%36.1), KİN'li- 14 (%33.3) ve MM'lu- 3 (%20) olguya uygulandı. Malign lenfomalı olgularda ise 4'üne (%40) de TEB+Kriyo, 4'üne (%40) TEB+Kriyo+RT ve 2'sine (%20) TEB+Kriyo+KT tedavisi yapıldı. Göziçi invazyonu nedeniyle YHK'lı 4 (%5.5) olguda enükleasyon uygulanırken orbita invazyonu nedeniyle YHK'lı 2 (%2.8) olguda ve MM'lu 1 (%6.7) olguda ekzenterasyon uygulandı. PEM' li 6 olguda (%75) insizyonel biyopsi yapılıp izleme alındılar (Tablo 4.5).



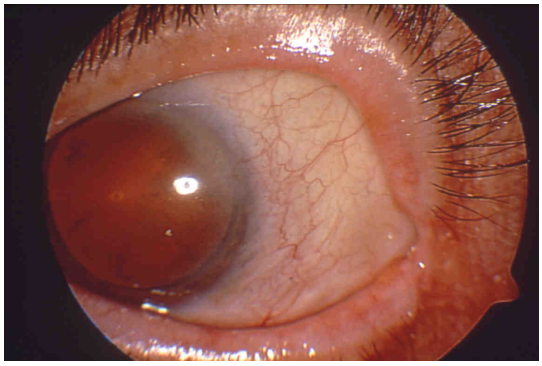
Şekil 4.7a. Korneo-konjonktival intraepitelyal neoplazi,



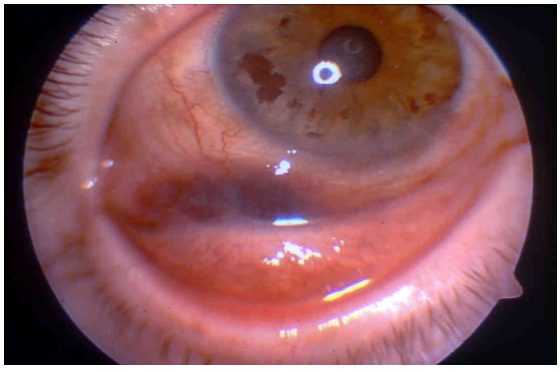
4.7b. Total eksizyonel biyopsi ve alkol epitelyektomi sonrası 1. ayda görünüm.



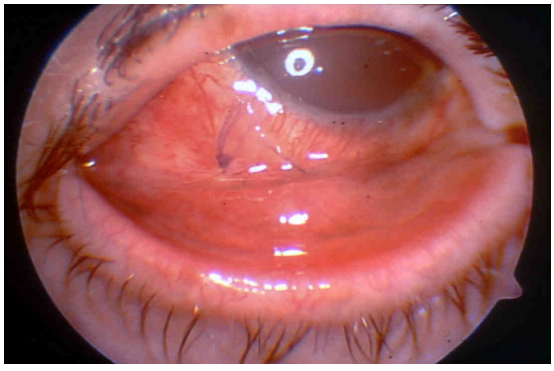
Şekil 4.8a. Korneo-konjonktival yassı hücreli karsinom,



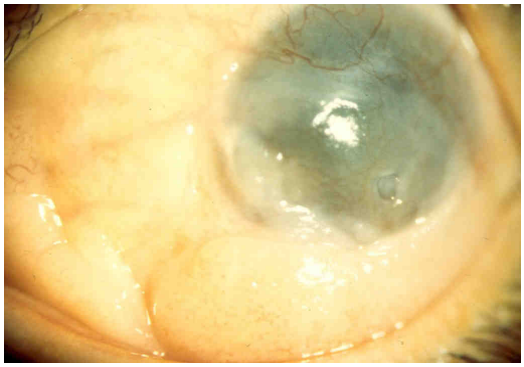
4.8b. Total eksizyonel biyopsi + kriyoterapi + alkol epitelyektomi sonrası 1. ayda görünüm.



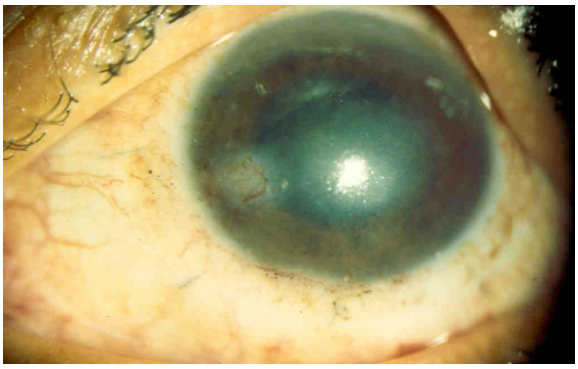
Şekil 4.9a. Konjonktiva malign melanomu,



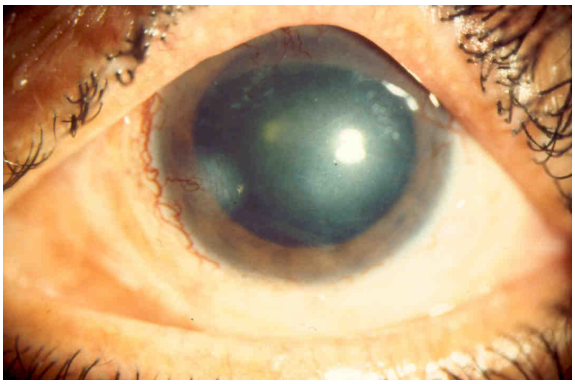
4.9b. Total eksizyonel biyopsi + kriyoterapi + topikal mitomisin C sonrası 1. ayda görünüm.



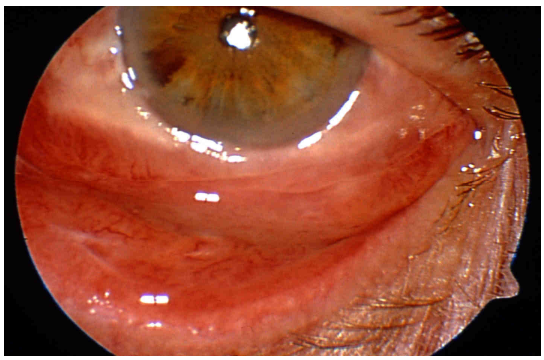
Şekil 4.10a. Yaygın korneo-konjonktival yassı hücreli karsinom,



Şekil 4.10b. Total eksizyonel biyopsi+kriyoterapi+alkol epitelyektomi+amnion membran transplantasyonu sonrası 1. ayda görünüm,



Şekil 4.10c. Total eksizyonel biyopsi+kriyoterapi+alkol epitelyektomi+amnion membran transplantasyonu sonrası 3. ayda görünüm.



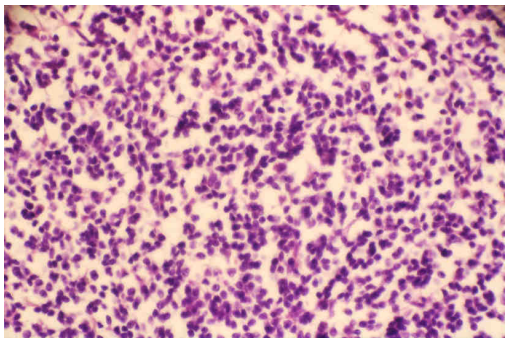
Şekil 4.11a. Konjonktival malign lenfoma (ön segment fotoğrafı),



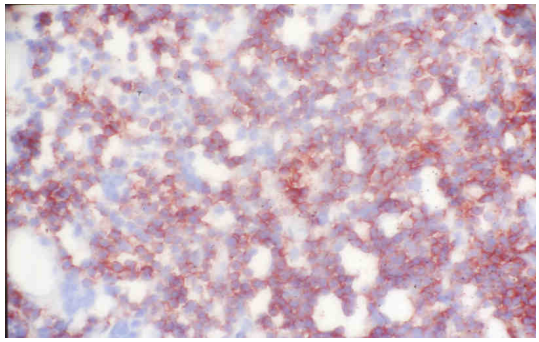
Şekil 4.11b. Malign lenfomalı olgunun yüz fotoğrafı,



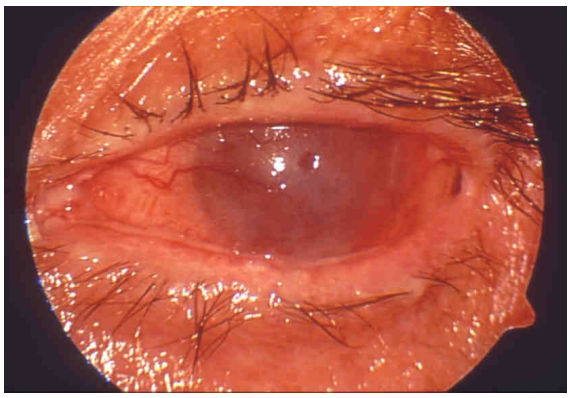
Şekil 4.11c. Bilgisayarlı tomografide orbitaya invazyon gösteren malign lenfoma,



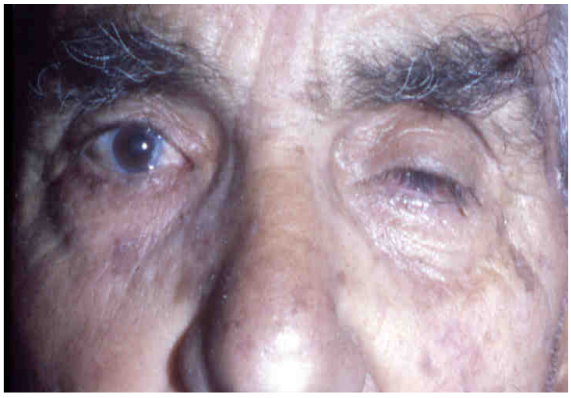
Şekil 4.11d. Histopatolojik örnekte atipik lenfosit hücreler,



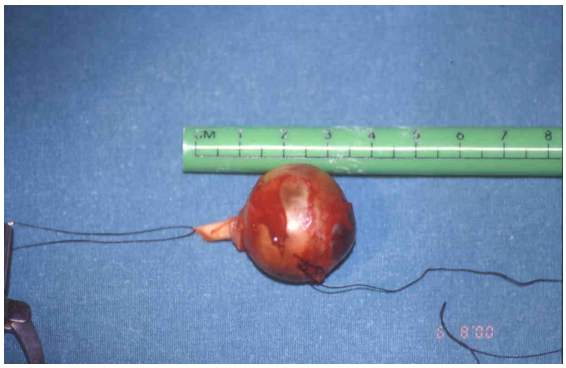
Şekil 4.11e. CD-20 ile boyama sonrası atipik lenfositlerin görünümü.



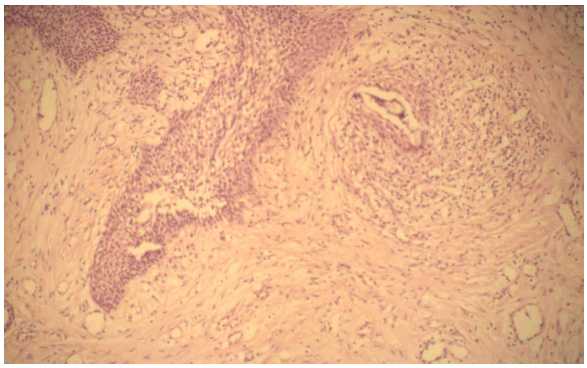
Şekil 4.12a. Yaygın korneo-konjonktival yassı hücreli karsinom, göziçi invazyonu (ön segment fotoğrafı),



Şekil 4.12b. Aynı olgunun yüz fotoğrafı,



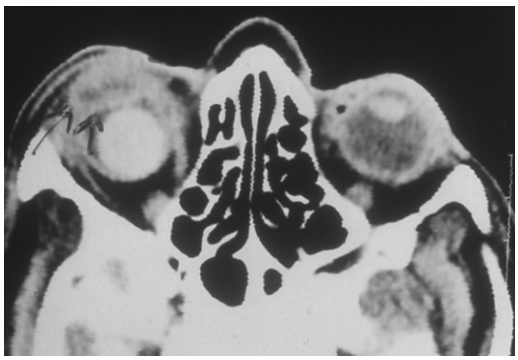
Şekil 4.12c. Enükleasyon materyali,



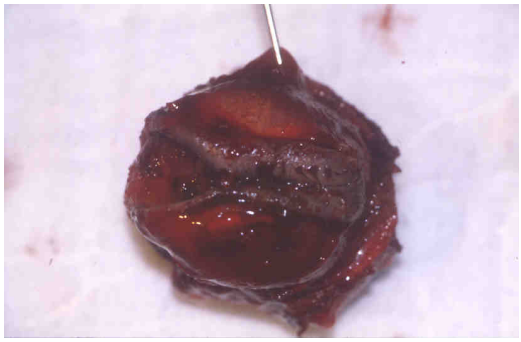
Şekil 4.12d. Histopatolojik örnekte atipik yassı hücrelerin görünümü.



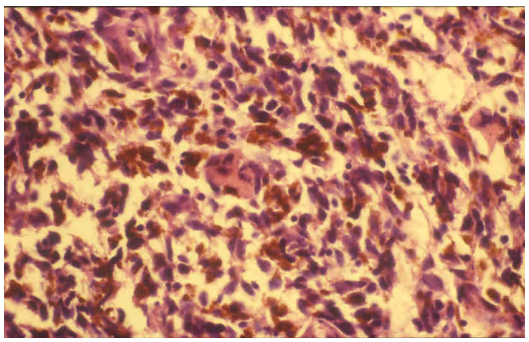
Şekil 4.13a. Konjonktiva malign melanomu olan olgunun yüz fotoğrafı,



Şekil 4.13b. Bilgisayarlı tomografide orbitaya invazyon gösteren malign melanom,



Şekil 4.13c. Kapak koruyucu ekzenterasyon sonrası ekzenterasyon materayli,



Şekil 4.13d. Histopatolojik örnekte melanin içeren atipik melanosit hücreler,



Şekil 4.13e. Ekzenterasyondan 3 ay sonra aynı olgunun yüz fotoğrafı.

Premalign-malign konjonktiva tümörlerinin tedavisini takiben birinci nüks olguların %34.3'ünde (49/143) görüldü.

Tablo 4.6. Cerrahi sınırlarının birinci nüks üzerinde etkisi ve birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)

Cerrahi sınırlar	**Toplam olgu sayısı n**	**Birinci nüks olgu sayısı n (%)**	**Birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)**	**P**
Pozitif	29	20 (%69)	58.6±12.3	<0.001
Negatif	61	5 (%8.2)	286.2±40.4	
Belirtilmemiş	53	24 (%45.3)	75.5±11.7	

Birinci nüks ile cerrahi sınırlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik tespit edildi ($p<0.001$). Birinci nüks gelişene kadar geçen süre (hafta) cerrahi sınırlar negatif ve cerrahi sınırlar belirtilmemiş olan gruplarda pozitif olanlara göre daha uzun idi (Tablo 4.6).

Premalign-malign konjonktiva tümörü olan olgular içerisinde yaş ilerledikçe 1. nüks gelişme ihtimali de istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı. Yaşta meydana gelen her beş birimlik artış 1. nüks görülme riskini 1.14 (1.01–1.28) kat artırmaktaydı ($p=0.02$). Tümör büyüklüğünün, lokalizasyonun ve cinsiyetin 1. nüks gelişme üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkileri yok idi

($p>0.05$).

Tablo 4.7. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinin birinci nüks üzerinde etkisi ve birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)

Premalign-malign konjonktiva tümörleri	**Nükseden olgu sayısı n (%)**	**Birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)**
Konjonktival intraepitelyal neoplazi	9/42 (%21.4)	273.9±47.7
Yassı hücreli karsinom	33/72 (%45.8)	84.3±13.9
Primer edinsel melanozis	1/2 (%50)	183.6±23.7
Malign melanom	6/15 (%40)	99.7±23.9
Reaktif lenfoid hiperplazi	0/2 (%0)	-
Malign lenfoma	0/10 (%0)	-

Premalign-malign konjonktiva tümörlerinden YHK'da diğer premalign-malign konjonktiva tümörlerine göre birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre istatistiksel olarak daha kısa bulundu (p=0.04). Malign melanomda birinci nüks %41.2 (15 MM'li olgudan 6'sında birinci nüks görülürken 2 PEM'li olgudan birinde MM nüksü izlendi, toplam 7 olguda MM nüksü saptandı) iken YHK'da %45.8. KİN'li 9 olguda primer cerrahi ve ek tedavi sonrası klinik olarak nüks belirtileri şüphesi üzerine yapılan ikinci tedavi sonrası histopatolojik incelemede tümör içermeyen dokular saptandı (Tablo 4.7).

Premalign-malign konjonktiva tümörlerinin birinci nüks tedavisini takiben ikinci nüks olguların %11.2'sinde (16/143) görüldü. İkinci nüks ile cerrahi sınırlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik tespit edildi ($p<0.001$).

Tablo 4.8. Birinci nükste yapılan cerrahi ve ek tedavi sonrası ikinci kere nüks eden olgu sayısı

Birinci nüks olgu sayısı n (%)	**Birinci nükste yapılan cerrahi ve ek tedavi**	**İkinci nüks olgu sayısı n (%)**
24	**TEB+Kriyo+AE+MMC**	6 (%24)
9	**TEB+Kriyo+AE**	4 (%44.4)
8	**TEB+Kriyo+MMC**	4 (%50)
2	**TEB+Kriyo+AE+AMT**	1 (%50)
1	**TEB+AE**	1 (%100)
3	**Enükleasyon**	0 (%0)
2	**Ekzenterasyon**	0 (%0)

Birinci kez nüks eden olgulara tedavi olarak TEB+Kriyo+AE+MMC uygulama sonrası 6 olguda (%24), TEB+Kriyo+AE sonrası 4 olguda (%44.4), TEB+Kriyo+MMC sonrası 4 olguda (%50), TEB+Kriyo+AE+AMT sonrası 1 olguda (%50) ve TEB+AE sonrası 1 olguda (%100) ikinci nüks görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.9. Cerrahi sınırların ikinci nüks üzerinde etkisi ve ikinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)

Birinci cerrahi sonrası sınırlar	Birinci nüks olgu sayısı n	İkinci nüks olgu sayısı n (%)	İkinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)	p
Pozitif	6	6 (%100)	16.0±7.2	<0.001
Negatif	18	0 (%0)	-	
Belirtilmemiş	25	10 (%40)	111.3±16.2	

Cerrahi sınırları negatif olan olgularda ikinci nüks izlenmedi. İkinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre cerrahi sınırları belirtilmemiş olan olgulardaga pozitif olanlara göre daha uzun idi ($p<0.001$) (Tablo 4.9). Tümör büyüklüğünün, lokalizasyonun ve cinsiyetin ikinci nüks gelişme üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkileri yok idi ($p>0.05$).

Tablo 4.10. İkinci kez nüks eden konjonktiva tümörlerinin olgu tipine göre dağılımı ve ikinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)

Konjonktiva tümörlerin histopatolojisi	İkinci nüks olgu sayısı n (%)	İkinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)
Yassı hücreli karsinom	13/72 (%18.1)	98.5±12.6
Mailgn melanom	2/17 (%11.8)	167.3±35.9
Tümör içermeyen dokular	1/9 (%11.1)	338.2

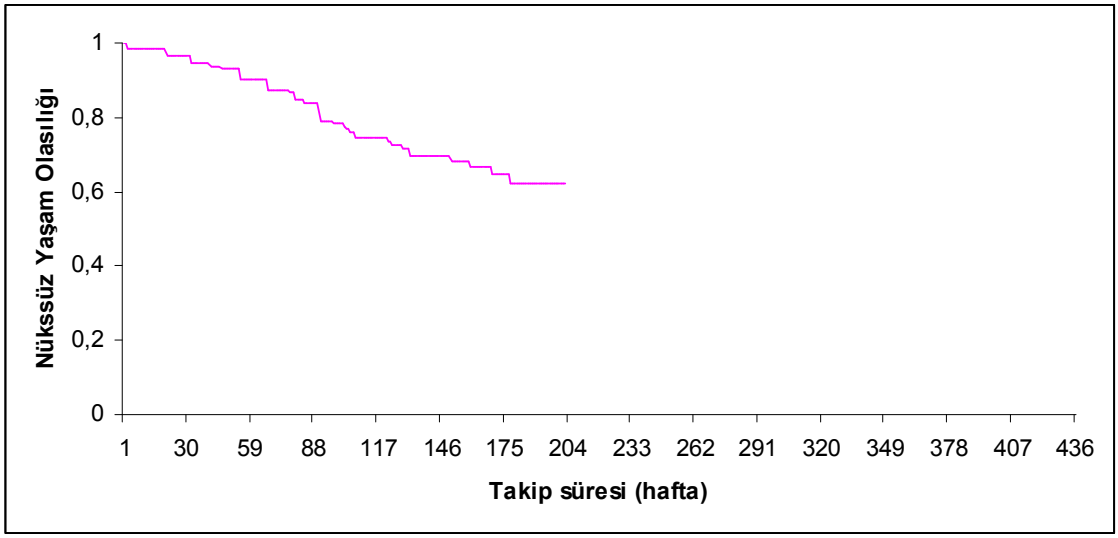
YHK'da ikinci nüks oranı %18.1 ve MM'da %11.8 olarak bulundu. MM ve YHK'nın ikinci nüks üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yok idi ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.11. İkinci kez nüks eden olgularda yapılan cerrahi ve ek tedavinin dağılımı

Cerrahi ve ek tedavi	**İkinci nüks olgu sayısı n (%)**
TEB+Kriyo+AE+MMC	6 (%37.6)
TEB+Kriyo+AE	4 (%25)
TEB+Kriyo+MMC	4 (%25)
TEB+AE	1 (%6.2)
TEB+Kriyo+AE+AMT	1 (%6.2)

İkinci kez nüks eden olgularda TEB+Kriyo+AE+MMC cerrahisi 6 olguda (%37.6), TEB+Kriyo+AE cerrahisi 4 olguda (%25), TEB+Kriyo+MMC cerrahisi 4 olguda (%25), TEB+AE 1 olguda (%6.2) ve TEB+Kriyo+AE+AMT cerrahisi 1 olguda (%6.2) uygulandı (Tablo 4.11). İkinci nüks tedavi sonrası 5 olguda (%31.3) cerrahi sınırlar pozitif iken 11 olguda (%68.7) cerrahi sınırlar negatif idi.

İkinci kez nüks eden premalign-malign konjonktiva tümörlerinin tedavisini takiben üçüncü nüks olguların %3.5'ünde görüldü (5/143). Üçüncü nüks görülen 5 olguda ikinci nüks tedavisini takiben cerrahi sınırlarda tümöral hücre mevcuttu. 2 olguda (1 olgu-YHK, 1 olgu-MM) göziçi invazyonu nedeniyle enükleasyon, 1 YHK'lı olguda orbita invazyonu nedeniyle ekzenterasyon, 1 YHK'lı olguda konjonktival nüks nedeniyle TEB+Kriyo+MMC ve 1 YHK'lı olguda konjonktival nüks nedeniyle TEB+Kriyo+AE+MMC cerrahisi uygulandı.



Şekil 4.14. Kaplan-Meier yöntemi ile izlem süresince nüks gelişiminin dağılımı.

Kaplan-Meier yöntemi ile izlem süresince (1-436 hafta arasında, ort.72.8 hafta) nüks gelişimi giderek azaldığı görülmektedir. Ortalama izlem süresi 72.8 hafta idi (1-436 hafta arasında). Hastaların 119'unda (%56.9) sağ, 90'nında ise (%43.1) sol gözde konjonktiva tümörü mevcuttu. 14 hasta (%6.7) izleme alınırken 195 (%93.3) hastaya cerrahi tedavi uygulandı. İzleme alınan 6 PEM'li olguda izlem süresince malignite gelişmedi. Takip süresince 2 malign lenfomalı olguda sistemik tutulum ve 1 MM'lu olguda rejyonel lenf bezi pozitif idi. Hiçbir hastada exitus gelişmedi.

YHK ve KİN grubunda olgu sayısı yeterli olduğundan dolayı bu gruplarda istatistiksel analiz yapıldı. YHK'lı olguların toplam sayısı 72 (%49.3) iken KİN'li olguların toplam sayısı 42 (%29.4) idi.

Tablo 4.12. Yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda yapılan cerrahi ve ek tedavi yöntemlerinin dağılımı

Cerrahi ve ek tedavi	YHK n (%)	KİN n (%)
TEB+Kriyo+AE	26 (%36.1)	14 (%33.3)
TEB+Kriyo	11 (%15.3)	10 (%23.8)
TEB+Kriyo+AE+MMC	13 (%18.1)	6 (%14.3)
TEB+AE	6 (%8.3)	4 (%9.5)
TEB+Kriyo+AE+AMT	2 (%2.8)	2 (%4.8)
TEB+Kriyo+Str-90	4 (%5.5)	3 (%7.1)
TEB+Kriyo+MMC	2 (%2.8)	1 (%2.4)
TEB+Kriyo+AE+Str-90	2 (%2.8)	2 (%4.8)
TEB+Kriyo+RT	-	-
TEB+Kriyo+KT	-	-
Enükleasyon	4 (%5.5)	-
Ekzenterasyon	2 (%2.8)	-

TEB+Kriyo+AE YHK'lı 26 olguda (%36.1) ve KİN'li 14 olguda (%33.3); TEB+Kriyo YHK'lı 11 olguda (%15.3) ve KİN'li 10 olguda (%23.8); TEB+Kriyo+AE+MMC YHK'lı 13 olguda (%18.1) ve KİN'li 6 olguda (%14.3) uygulandı. Göziçi invazyonu nedeniyle YHK'lı 4 (%5.5) olguda enükleasyon uygulanırken orbita invazyonu nedeniyle YHK'lı 2 (%2.8) olguda uygulandı (Tablo 4.12).

YHK'lı ve KİN'li olguların tedavisini takiben YHK'lı olguların 33'ünde (%45.8) ortalama 84.3±13.9 hafta sonra birinci nüks gelişirken KİN'li olgularda nüks gelişmedi.

Tablo 4.13. Yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda cerrahi sınırların dağılımı ve birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)

	Cerrahi sınırlar	Toplam olgu sayısı n (%)	Birinci nüks olgu sayısı n (%)	Birinci nüks gelişene kadar geçen ortalama süre (hafta)	p
YHK	Pozitif	19 (%26.3)	15 (%78.9)	65.9±16.1	0.02
	Negatif	20 (%27.8)	1 (%5)	112.4±28.4	
	Belirtilmemiş	33 (%45.8)	17 (%51.5)	47.0±8.9	
KİN	Pozitif	3 (%7.1)	1 (%33.3)	29.5±5.3	>0.05
	Negatif	39 (%92.9)	8 (%20.5)	280.3±48.5	
	Belirtilmemiş	0 (%0)	0 (%0)	-	

YHK grubunda, cerrahi sınırları pozitif olan 19 olgunun 15'inde (%78.9), cerrahi sınırları negatif olan 20 olgunun 1'inde ve cerrahi sınırları belirtilmemiş olan 33 olgudan 17'sinde (%51.5) nüks gelişirken cerrahi sınırları negatif olan grup ve cerrahi sınırları pozitif ve belirtilmemiş olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.02). KİN'li 9 olguda primer cerrahi ve ek tedavi sonrası klinik olarak nüks şüphesi üzerine yapılan ikinci tedavi sonrası histopatolojik incelemede tümör içermeyen dokular saptandı (Tablo 4.13).

Tablo 4.14. Birinci kez nüks eden yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda yapılan cerrahi ve ek tedavinin dağılımı

Cerrahi ve ek tedavi	YHK (n=33)	KİN (n=9)
TEB+Kriyo+AE+MMC	17 (%51.5)	4 (%44.5)
TEB+Kriyo+AE	6 (%18.2)	1 (%11.1)
TEB+Kriyo+MMC	6 (%18.2)	2 (%22.2)
TEB+AE	-	2 (%22.2)
TEB+Kriyo+AE+AMT	2 (%6.1)	-
Enükleasyon	2 (%6.1)	-
Ekzenterasyon	-	-

Birinci kez nüks eden YHK'lı olguların 17'sine (%51.5) TEB+Kriyo+AE+MMC, 6'sına (%18.2) TEB+Kriyo+AE, 6'sına (%12.5) TEB+Kriyo+MMC, 2'sine (%6.1) TEB+Kriyo+AE+AMT uygulanırken 2 olguda (%6.1) göziçi invazyonu nedeniyle enükleasyon uygulandı. 9 KİN'li olguda nüks düşünülüp cerrahi ve ek tedavi yöntemleri uygulandı. Histopatolojik değerlendirme sonucu bu 9 olguda tümör içermeyen dokular saptandı (Tablo 4.14).

YHK'lı ve KİN'li olguların birinci nüks tedavisini takiben YHK'lı olguların 13'ünde (%18.1) ortalama 98.5±12.6 hafta sonra ikinci nüks gelişirken KİN'li olgularda nüks gelişmedi.

Tablo 4.15. Yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda birinci cerrahi sonrası cerrahi sınırların dağılımı

	Birinci cerrahi sonrası sınırlar	**Birinci nüks olgu sayısı n**	**İkinci nüks olgu sayısı n (%)**
YHK	**Pozitif**	4	4 (%100)
	Negatif	20	1 (%5)
	Belirtilmemiş	9	8 (%88.9)
KİN	**Pozitif**	0	0 (%0)
	Negatif	9	1 (%11.1)

YHK grubunda cerrahi sınırları pozitif olan 4 olgudan 4'ünde, cerrahi sınırları belirtilmemiş olan 9 olgudan 8'inde (%88.9) ikinci nüks gelişirken cerrahi sınırları negatif olan 20 olgudan 1'inde (%5) ikinci nüks gelişti (Tablo 4.15).

Tablo 4.16. İkinci kez nüks eden yassı hücreli karsinom ve konjonktival intraepitelyal neoplazili olgularda yapılan cerrahi ve ek tedavinin dağılımı

Cerrahi ve ek tedavi	YHK olgu sayısı n (%)	KİN olgu sayısı n (%)
TEB+Kriyo+AE+MMC	4 (%66.7)	-
TEB+Kriyo+AE	4 (%100)	-
TEB+Kriyo+MMC	4 (%100)	-
TEB+AE	-	1 (%100)
TEB+Kriyo+AE+AMT	1 (%100)	-

İkinci kez nüks eden YHK grubundan 4 olguda (%66.7) TEB+Kriyo+AE+MMC, 4 olguda (%100) TEB+Kriyo+AE, 4 olguda (%100) TEB+Kriyo+MMC uygulanırken 1 olguda (%100) TEB+Kriyo+AE+AMT uygulandı. 1 KİN'li olguda nüks düşünülüp TEB+AE cerrahisi uygulandı. Histopatolojik inceleme sonrası bu 1 olguda tümör içermeyen dokular saptandı (Tablo 4.16). İkinci nüks tedavi sonrası 4 olguda (%30.1) cerrahi sınırlar pozitif iken 9 olguda (%69.2) cerrahi sınırlar negatif idi. Cerrahi sınırlarda tümöral hücre saptanan 4 olguda da üçüncü nüks gelişti. YHK'lı olguların 4'ünde (%5.5) üçüncü nüks görüldü. Üçüncü nüks tedavisi olarak, 1 olguda göziçi invazyonu nedeniyle enükleasyon, 1 olguda orbita invazyonu nedeniyle ekzenterasyon, 1 olguda konjonktival nüks nedeniyle TEB+Kriyo+MMC ve 1 olguda konjonktival nüks nedeniyle TEB+Kriyo+AE+MMC cerrahisi uygulandı.

5. TARTIŞMA

Konjonktiva tümörleri, benign ve premalign-malign olmak üzere geniş bir yelpaze içinde yer almaktadır. Benign ve premalign-malign tümörlerin preoperatif klinik olarak tanımlanması etkin ve başarılı tedavi seçiminde önemli rol oynamaktadır. Doğru ve erken tedavi ile premalign-malign tümörlerde nüks oranı azalmakta veya nüks gelişmemektedir.

5.1. Benign Konjonktiva Tümörleri

Bizim çalışmamızda, patolojik değerlendirme sonucunda hastaların 60'ında (%28.7) benign konjonktiva tümörü saptandı. Olguların yaş ortalaması 32.1±21.2 yıl iken 31(%51. 7) kadın ve 29 (%48.3) erkek idi. Chi ve ark. çalışmasında, 12 erkek ile 12 kadın hastada benign konjonktiva tümörleri olan hastada ortalama yaşı 29.7 olarak bildirilmektedir (22).

5.1.1. Konjonktival Nevüs

Bizim çalışmamızda, konjonktiva nevüsü olan olguların 11'i (%47.8) kadın ve 12'sı (%52.2) erkek idi. Shields ve ark. çalışmasında 209 (%51) kadın ve 201 (%49) erkek bildirilmektedir (70). Bizim çalışmamızda ortalama yaş 21.5±14.3 iken Shields ve ark. çalışmasında ortalama yaş 30 olarak bildirilmektedir. Shields ve ark. tedavi olarak, izlem (%62), eksizyonel biyopsi ve/veya kriyoterapi (%38) uyguladıklarını bildirilmektedirler (70). Buna karşın, bizim çalışmamızda, 6 nevüslü olgu (%26.1) izleme alınırken, 17 olguda (%73.9) TEB uyguladık.

5.1.2. Konjonktival Papillom

Bizim çalışmamızda, yaş ortalaması 37.1±14.4 yıl olmak üzere 1 kadın (%12.5) ve 7 erkek (%87.5) olguda papillom saptandı. Sjo ve ark. da bizim çalışmamıza benzer olarak, papillomun kadınlara göre erkeklerde daha sık görüldüğünü ve yaş ortalamasını 41 yıl olarak bildirmektedirler (7). Eng ve ark. çalışmasında da, kadınlara göre erkeklerde daha sık papillom geliştiği bildirilmektedir (17).

Biz, tedavi olarak papillomlu toplam 8 olguda TEB uyguladık ve hiçbir olguda nüks izlemedik. Buna karşın, Sjo ve ark., %11 oranında yüksek nüks olasılığını vurgulamışlardır. Literatürde, tedavi seçenekleri arasında, nüksü önlemek amacıyla cerrahi eksizyona ek olarak oral Cimetidine (H2-reseptör antagonisti) (10, 72), topikal MMC (8) ve topikal İNF-α2b (9) bildirilmektedir.

5.1.3. Piyojenik Granülom

Pyojenik granülom, şalazyon (%42), oküler cerrahi (% 40) ve travmaya sekonder (%5) gelişirken idyopatik de olabilmektedir (%13) (23, 34). Nüks pyojenik granülomun tedavi seçenekleri arasında: topikal steroidler, reeksizyon, kriyoterapi, konjonktival otogreft kullanımı, topikal antimetabolitler ve radyoterapi yer almaktadır (34). Ferry ve ark. çalışmasında, 98 pyojenik granülomlu olgunun ortalama yaşı 34 yıl iken 49'u kadın ve 49'u erkek olarak bildirilmektedir. Cerrahi eksizyon ve elektrokoterizasyon başarılı tedavi yöntemi olarak gösterilmiştir. Cerrahiyi takiben %3 oranında nüks bildirmektedirler (23). Gündüz ve ark., nüks pyojenik granülomlu bir olguda plak radiyoterapiyi başarı ile uygulamanın ardından 1 yıl boyunca nüks saptamadıklarını bildirmektedirler (34). Bizim çalışmamızda, 30 yaşında erkek hastada temporal kadranda lokalize piyojenik granülom saptandı. Olgumuzda travma hikayesi mevcuttu. TEB sonrası 8 hafta izlenen hastada nüks gelişmedi.

5.1.4. Limbal Dermoid

Scott ve ark., 6 kadın ve 5 erkek olmak üzere toplam 11 hastada 12 limbal dermoid bildirmektedirler. Tedavi olarak, 11 limbal dermoide subtotal eksizyon sonrası lameller keratoplasti bildirmektedirler. 8'inde çok iyi kozmetik sonucun yanı sıra minimal yüzey bulanıklığı geliştiğini bildirmektedirler (3). Bizim çalışmamızda 4 olguda (%6.7) limbal dermoid saptandı. Hastaların ortalama yaşı 5.0±2.5 iken 1'i (%25) kadın ve 3'ü (%75) erkek idi. 2 hastada subtotal eksizyon cerrahisi uyguladık ve diğer 2'sine de cerrahi yapmaksızın izleme aldık.

5.1.5. Konjonktival Lenfanjiom

Literatürde konjonktival lenfanjiom nadiren bildirilmektedir (2). Kafil-Hussain ve ark., 11 yaşında kız çocuğunda plica semilunaris, karunkül ve nazal kadran konjonktivada yerleşim gösteren konjonktival lenfanjiom bildirmektedirler. Tedavi olarak, TEB ve kriyoterapi uyguladıklarını bildirmektedirler (73).

Bizim çalışmamızda, 4 olguda (%6.7) konjonktival lenfanjiom mevcuttu. 4 kadın hastanın ortalama yaşı 40.2±23.1 yıl idi. 4 olguda da TEB cerrahisi uyguladık.

5.2. Premalign-Malign Konjonktiva Tümörleri

5.2.1. Konjonktiva Yüzey Epitelinin Premalign ve Malign Tümörleri

5.2.1.1. Konjonktival İntraepitelyal Neoplazi

Literatürde, KİN beşinci-altıncı dekadda ve erkeklerde daha sık geliştiği bildirilmektedir (43, 74-76). Bizim çalışmamızda ise, KİN grubu %50 kadın ve %50 erkekten oluşmaktaydı.

Tunç ve ark. çalışmasında, ortamla 224 hafta takip süresince KİN'de %4.5 oranında nüks bildirmektedirler. Çalışmacılar, TEB ve kriyoterapinin nüks üzerine

azaltıcı etkisini savunmaktadırlar (75). Peksayar ve ark., KİN'de %12'i bildirmekle birlikte total eksizyonel biyopsi ve kriyoterapinin uzun dönemde başarılı sonuçlarını vurgulamaktadırlar (76).

Tabin ve ark., 79 gözünde KİN olan hastalada TEB sonrası cerrahi sınırlarda tümör hücrelerin mevcudiyeti eşliğinde %56 nüks bildirmektedirler. Tam eksize edilmeyen tümörlerde daha erken (ort. 120 hafta sonra) nüks gelişirken total eksize edilen tümörlerde daha geç (ort. 182 hafta sonra) nüks gelişmi bildirmektedirler. Bu çalışmada, cerrahi sınırlarda tümöral hücre mevcudiyeti nüks açısından risk faktör olarak bildirilmektedir (77). Erie ve ark. da, cerrahi sınırlarda tümör mevcudiyetinin nüks için risk faktörü olduğunu vurgulamaktadırlar (78).

Pinnita ve Akpek'in çalışmalarında da KİN'de cerrahi tedaviye ek olarak topikal MMC uygulama sonrası nüks bildirilmemektedir (59, 79). Bizim çalışmamızda da, KİN'li olgularda nüks izlenmedi. 9 olguda primer cerrahi ve ek tedavi sonrası klinik olarak nüks belirtileri şüphesi üzerine yapılan cerrahi tedavi sonrası histopatolojik incelemede tümör içermeyen dokular saptandı. Tümör içermeyen dokular grubundan 1 hastada (%11.1) 338.2 hafta sonra klinik olarak malignite şüphesi üzerine TEB+AE uyguladık ve histopatolojik incelemede tümöral hücre izlenmedi. KİN'li olgularda nüks izlememiz literatürdeki sonuçlar ile benzerlik göstermekteydi.

5.2.1.2. Yassı Hücreli Karsinom

Literatürde, YHK'da ortalama yaş 55-66 yıl ve erkeklerde daha sık geliştiği bildirilmektedir (43, 74-76). Bizim çalışmamızda ise, YHK grubu %58.3 kadın ve %41.7 erkekten oluşmaktaydı. YHK grubunda kadınlar ağırlıklı olarak görülmekteydi.

Tunç ve ark. çalışmasında, ortamla 224 hafta takip süresince YHK'da %5.3 oranında nüks bildirmektedir. Çalışmacılar, TEB ve kriyoterapinin nüks üzerine azaltıcı etkisini savunmaktadırlar (75). Peksayar ve ark., YHK'da %13.8 nüks

bildirmekle birlikte total eksizyonel biyopsi ve kriyoterapinin uzun dönemde başarılı sonuçlarını vurgulamaktadırlar (76).

Sudesh ve ark., ort. 52 hafta izlem süresince TEB+Kriyo sonrası %7.7 nüks bildirmektedirler. Çalışmacılar, oküler yüzey malignitelerinde TEB+Kriyo uygulamasının nüks oranında azalmaya neden olduğunu bildirmektedirler (74).

Bizim çalışmamızda, YHK'da nüks oranı %45.8 idi. YHK'da ort. 84.3±13.9 hafta sonra nüks gelişmekteydi. Yüksek nüks oranını primer tümörün yaygın olmasına, patoloji raporların yetersizliğine ve hastaların düzenli kontrollerine gelmemelerine bağladık.

Shields ve ark., YHK nüksü olan 10 hastada topikal %0.04 MMC 4x1/gün, ortalama 3 kür tedavi sonrası tümör regresyonu ve ort. 88 hafta izlem süresince ikinci nüks bildirmemektedirler. Çalışmacılar, topikal %0.04 MMC'yi primer veya nüks YHK'da önermektedirler (20). Pinnita ve Akpek'in çalışmalarında YHK'da cerrahi tedaviye ek olarak topikal MMC uygulama sonrası nüks bildirilmemektedir (59, 79). Biz, YHK'lı 2 hastada (%2.8) TEB+Kriyo'ya ek olarak topikal %0.04 MMC uyguladık. Bizim çalışmamızda da, Shields ve ark. (20) ve Akpek ve ark. çalışmalarına (79) benzer olarak, takip süresince YHK grubundan 1 olguda nüks gelişti.

5.2.3. Primer Edinsel Melanozis ve Konjonktiva Malign Melanomu

Bizim çalışmamızda PEM'li 8 olgudan (%5.4) 2 olguda (%25) malign melanom PEM ile birlikte iken nevüsten gelişen MM saptanmadı. Werschnik ve ark., PEM'den köken alan malign melanom oranını %25.9 olarak ve nevüsten kaynaklanan melanom oranı %34.1 olarak bildirmektedirler (80). Anastassiou ve ark. çalışmasında ise %42.1 melanom PEM'den gelişirken %39.1 nevüsten geliştiğini bildirmektedirler (81).

KMM, genellikle erişkinlerde (ort. yaş 51-62 yıl arasında) görülmektedir (2, 30, 31, 80-82). Bizim çalışmamızda konjonktiva MM olguların ortalama yaşı 57.7±10.6 yıl olarak bulundu.

Konjonktiva MM'da cinsiyete bakacak olursak, bizim çalışmamızda da Shields ve ark. çalışmasına (30) benzer olarak cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Buna karşın Werschnik ve Anastassiou'nun çalışmalarında kadınlarda erkeklere kıyasla malign melanomun daha sık görüldüğü bildirilmektedir (80, 81).

Werschnik ve ark., ort. 662.4 hafta izlem süresince 85 MM'lu hastada cerrahi ve ek tedavi sonrası %51.8 olguda nüks bildirmektedirler. Çalışmada, %11.8 oranında rejyonel lenf bezi metastazı, %20 oranında sistemik metastaz ve %20 oranında exitus bildirilmektedirler (80). Shields ve ark., ort. 720 hafta izlem süresince %65 birinci nüks, %11 oranında rejyonel lenf bezi metastazı, %7 oranında sistemik metastaz ve %13 oranında exitus bildirmektedirler (30).

Bizim çalışmamızda, ort. 99.7±23.9 hafta izlem süresince nüks oranı %41.2 olarak bulundu. Nüks oranımız literatürdeki sonuçlar ile benzerlik göstermekteydi. Diğer çalışmalara karşın, hiçbir hastada uzak metastaz ve exitus saptanmadı. Sadece 1 hastada (%6) rejyonel lenf bezi metastazı gelişti.

Werschnik ve ark., ort. 662.4 hafta izlem süresince %23.5 ikinci nüks bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda, ikinci nüks oranı %11.8 idi. Çalışmamızda, cerrahi sınırlarda tümör mevcudiyeti nüks gelişme açısından risk faktörü olarak bulundu.

5.2.4. Reaktif Lenfoid Hiperplazi (RLH)

Coupland ve ark., 230 oküler lenfomalı hastadan 29'unda (%11) RLH bildirmektedirler. Tedavi olarak steroid tedavisi- 17 olguda, RT- 9 olguda ve sadece TEB- 3 olguda uygulama sonrası 178 hafta izlem süresince nüks veya sistemik tutulum bildirmemektedirler (38).

Bagheri ve ark. ise karunkül ve plica semilunarisde 5 olguda (4'ü erkek ve 1'i kadın) RLH (3 olguda- karunkül tutulumu, 2 olguda ise plica semilunaris tutulumu) bildirmektedirler. TEB sonrası 192 hafta izlem süresince nüks veya sistemik tutulum bildirmemektedirler (84).

Bizim çalışmamızda, 2 olguda (1 kadın ve 1 erkek) RLH mevcuttu. Bir olguda alt fornikste diğer olguda da temporal kadranda lokalize idi. Tedavi olarak, 2 olguda da TEB+Kriyo+RT uyguladık. Coupland ve Bagheri'nin çalışmalarına benzer olarak nüks veya sistemik tutulum izlemedik.

5.2.5. Malign Konjonktival Lenfoma

Bizim çalışmamızda, lenfomalı olguların 5'i (%50) kadın ve 5'i (%50) erkek iken yaş ortalaması 59.6±8.9 yıl idi. Shields ve ark., 117'lik lenfomalı olgu serisinde ortalama yaş 61 yıl olmak üzere %47 erkek ve %53 kadın hasta bildirmektedirler (40). Yaş ortalaması bizim çalışmamızdan daha yüksek iken bizim çalışmamıza benzer olarak kadın cinsiyeti ağırlık göstermektedir. McKelvie'nin çalışmasında, bizim çalışmamıza karşın ort. yaş 65 yıl ve %36 kadın ile %64 erkek bildirilmektedir (39).

McKelvie ve Shields, sırasıyla %39 ve %31 oranında sistemik lenfoma bildirmektedirler (39, 40). Bizim çalışmamızda, lenfomalı olguların 2'sinde (%20) sistemik lenfoma izlendi.

Shields ve ark., tedavi olarak %36 olguda TEB, %4'ünde TEB+Kriyo, %44'ünde TEB+RT, %6'sında TEB+KT uyguladıklarını ve %11 olguyu izleme aldıklarını bildirmektedirler. Ortalama 1200 hafta izlem süresince 117 olguda nüks izlemediklerini bildirmektedirler (40).

McKelvie ve ark., tedavi olarak %11 olguda TEB, %27'sinde radyoterapi, %30'unda Klorambusil tedavisi, %16'sında KT, %14'ünde KT+RT, %1'inde steroid

uyguladıklarını bildirmektedirler. Ortalama 144 hafta izlem süresince 73 olguda nüks bildirmemektedirler (39). Bizim çalışmamızda, 4 olguda (%40) TEB+Kriyo; 4 olguda (%40) TEB+Kriyo+RT ve 2 olguda (%20) TEB+KT uyguladık. Bizim çalışmamızda da, Shields ve McKelvie'nin çalışmalarına benzer olarak ortalama 240 hafta izlem süresince hiçbir olguda nüks gelişmedi.

6. SONUÇLAR

Benign ve premalign-malign konjonktiva tümörlerinin klinik özelliklerinin iyi bilinmesi dikkatli biyomikroskopik muayene ile erken ön tanı konulmasında önemlidir. Deneyimli klinisyenin ön tanı doğrultusunda cerrahi ve gereğinde ek tedavi seçeneği de benign ve premalign-malign konjonktiva tümörlerinin etkin ve başarılı tedavisini sağlamaktadır. Kesin tanı histopatolojik inceleme sonrası konulmaktadır. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde, histopatolojik incelemede cerrahi sınırların dikkatlice değerlendirilmesi ek tedavi uygulanması açısından önem taşımaktadır.

Günümüzde, küçük, asemptomatik, benign özellikleri taşıyan konjonktiva tümörlerinde TEB tedavi için yeterli iken büyük, semptomatik, premalign-malign özellikleri taşıyan konjonktiva tümörlerinde total eksizyonel biyopsiye ilave olarak kriyoterapi, alkol epitelyektomi, topikal mitomisin C tedavisi gerekmektedir. Özellikle, cerrahi sınırlarda tümöral hücre mevcudiyetinde topikal mitomisin C tedavisi başarılı yöntem olarak bildirilmektedir. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde, doğru cerrahi ve ek tedavi seçeneği ile tümörün lokal nüks oranının azalmasının yanı sıra rejyonel lenf bezi ve sistemik metastazlar da gelişmemektedir.

Göziçi ve/veya orbitaya invazyon gösteren yaygın konjonktiva malignitelerinde rejyonel lenf bezi ve sistemik metastazları önlemek amacıyla enükleasyon ve/veya ekzenterasyon gibi agresif tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda, benign konjonktiva tümörlerinde total eksizyonel biyopsi başarılı sonuçlar elde etmemizi sağlarken premalign-malign konjonktiva tümörlerinin tedavisinde de total eksizyonel biyopsiye ek olarak kriyoterapi, alkol epitelyektomi ve topikal mitomisin C kullanımı lokal tümör nüksünü en aza indirmekte faydalı olabileceği fikrini desteklemekteyiz. Cerrahi sınırlarda tümöral hücre varlığı nüks gelişimi açısından risk faktörü olduğu görülmüştür. YHK'lı hasta grubu hariç, tedavi gruplarımızdaki sınırlı hasta sayısına rağmen izlem süresince 2 malign lenfomalı olguda sistemik tutulum gelişirken hiçbir hastada exitus gelişmedi.

ÖZET

Konjonktiva Tümörlerinde Tanı ve Tedavi

Benign konjonktiva tümörleri genç popülasyonda daha sık görülürken premalign-malign konjonktiva tümörleri erişkin ve yaşlı popülasyonda daha sık görülmektedir. Konjonktiva tümörlerinin klinik özellikleri dikkate alınarak biyomikroskopik muayene ile ön tanı konulabilmekte ve etkin tedavi seçeneği ile başarılı sonuçlar elde edilebilmektedir. Benign ve premalign-malign konjonktiva tümörleri arasında kesin ayırım histopatolojik inceleme ile yapılmaktadır.

Benign konjonktiva tümörlerinde TEB ile etkin tedavi sağlanmaktadır. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde geçmişte kullanılan enükleasyon ve egzenterasyon gibi agresif tedavi seçenekleri yerine günümüzde TEB'e ek olarak uygulanan kriyoterapi, alkol epitelyektomi ve topikal MMC gibi yöntemleri tercih edilmektedir. Tedavi seçimini etkileyen faktörler arasında: tümörünün benign veya premalign-malign klinik özellikleri taşıması, tümörün yerleşim yeri ve yaygınlığı (kornea, göziçi ve orbitaya invazyon olup olmaması), histopatolojik inceleme sonrası tümörün histopatolojik özellikleri, cerrahi sınırlarda tümöral hücre mevcudiyeti, diğer gözün durumu, hastanın yaşı, genel sağlık durumu ve hastanın tercihi yer almaktadır.

Bu çalışmada, toplam 209 konjonktiva tümörü olan olgunun klinik özellikleri, uygulanan tedavi, histopatolojik sonuçları, gelişen nüks ve nüks tedavisi incelendi. Araştırmaya dahil edilen olguların 109'u kadın (%52.2), 100'ü (%47.8) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması 52.1±20.1 yıl iken ortalama izlem süresi 72.8 hafta idi. Klinik ve patolojik değerlendirme sonucunda hastaların 60'ında (%28.7) benign, 149'unda (%71.3) ise premalign-malign konjonktiva tümörü saptandı. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde benign konjonktiva tümörlerine göre yaş ortalaması istatistiksel olarak daha yüksek idi.

Benign konjonktiva tümörü olan olguların 31'i (%51.7) kadın, 29'u (%48.3) erkek idi. Benign konjonktiva tümörü olan olguların 23'ü (%38.2) nevüs, 8'i (%13.3)

papillom, 4'ü (%6.7) limbal dermoid, 4'ü (%6.7) lenfanjiom, 1'i (%1.7) piyojenik granülom, 1'i (%1.7) epibulber koristom, 1'i (%1.7) psödoepitelyomatöz hiperplazi, 1'i (%1.7) kapiller hemanjiom, 13'ü (%21.6) tümör içermeyen dokular ve 4'ü (%6.7) dejenerasyon, grubunda yer almaktaydı. Konjonktiva nevüsü olan olguların yaş ortalaması diğer benign konjonktiva tümörlerine göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük idi (21.5±14.3yıl). Papillom erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekteyken (%75) diğer benign konjonktiva tümörlerinde cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Benign konjonktiva tümörlerinden 8 olgu (%13.3) izleme alınırken 52 olguya (%86.7) TEB veya subtotal eksizyonel biyopsi cerrahisi uygulandı.

Premalign-malign konjonktiva tümörü olan olguların 78'i (%52.3) kadın ve 71'i (%47.7) erkek idi. Premalign-malign konjonktiva tümörü olan olguların 42'sinde (%28.2) KİN, 72'sinde (%48.3) YHK, 8'inde (%5.4) PEM, 15'inde (%10.1) MM, 2'sinde (%1.3) RLH ve 10'unda (%6.7) malign lenfoma mevcuttu. PEM'li toplam 8 (%5.4) olgudan 2 (%25) olguda PEM ve MM birlikte görüldü. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinde tedavi olarak, 43 olguda (%30) TEB+Kriyo+AE, 28 olguda (%19) TEB+Kriyo, 20 olguda (%14) TEB+Kriyo+AE+MMC, 10 olguda (%7) TEB+AE, 7 olguda (%5) TEB+Kriyo+AE+AMT, 7 olguda (%5) TEB+Kriyo+Str-90, 7 olguda (%5) TEB+Kriyo+MMC, 6 olguda(%4) TEB+KriyoAE+Str-90, 6 olguda (%4) TEB+Kriyo+RT, 2 olguda (%1) TEB+Kriyo+KT, 4 olguda (%3) enükleasyon ve 3 olguda (%2) ekzenterasyon uygulandı. Histopatolojik incelemede 29 olguda (%20.3) cerrahi sınırlar pozitif, 61 olguda (%42.6) cerrahi sınırlar negatif iken 53 olguda (%37.1) cerrahi sınırlar belirtilmemiş idi.

Birinci nüks görülme oranı %34.3 (49/143) idi. YHK'da birinci nüks %45.8 iken MM'da %41.2 idi. KİN grubunda nüks gelişmedi. Yaş ilerledikçe 1. nüks gelişme ihtimali de istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı. Tümör büyüklüğü, cinsiyet ve tümör lokalizasyonu ile 1.nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmadı. Birinci nüks tedavisi olarak 24 olguda (%49) TEB+Kriyo+AE+MMC, 9 olguda (%18) TEB+Kriyo+AE, 8 olguda (%5) TEB+Kriyo+MMC, 2 olguda (%4) TEB+Kriyo+AE+AMT, 1 olguda (%2) TEB+AE,

3 olguda (%6) enükleasyon ve 2 olguda (%4) ekzenterasyon uygulandı. Histopatolojik incelemede 6 olguda (%12.2) cerrahi sınırlar pozitif, 18 olguda (%36.7) cerrahi sınırlar negatif iken 25 olguda (%51.1) cerrahi sınırlar belirtilmemiş idi.

İkinci nüks görülme oranı %11.2 (16/143) idi. YHK'da ikinci nüks oranı %18.1 ve MM'da %11.8 olarak bulundu. Yaş, tümör büyüklüğü, cinsiyet, tümör lokalizasyonu ile ikinci nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir birliktelik saptanmadı. İkinci nüks tedavisi olarak 6 olguda (%38) TEB+Kriyo+AE+MMC, 4 olguda (%25) TEB+Kriyo+AE, 4 olguda (%25) TEB+Kriyo+MMC, 1 olguda (%6) TEB+AE ve 1 olguda (%6) TEB+Kriyo+AE+AMT uygulandı. İkinci nüks tedavi sonrası 5 olguda (%31.3) cerrahi sınırlar pozitif iken 11 olguda (%68.7) cerrahi sınırlar negatif idi.

Üçüncü nüks görülme oranı %3.5 (5/143) idi. Üçüncü kez nüks eden olguların 4'ü YHK iken 1 olgu MM idi.

Cerrahi sınırlarda tümöral hücre mevcudiyeti ve yaş nüks açısından risk faktörü olarak bulundu. İki malign lenfomalı hastada sistemik tutulum ve 1 malign melanomlu hastada rejyonel lenf bezi pozitif idi. İzlem süresince hiçbir hastada exitus gelişmedi.

Sonuç olarak, benign konjonktiva tümörlerinde TEB ile etkin tedavi sağlanmaktadır. Premalign-malign konjonktiva tümörlerinin tedavisinde TEB'e ek olarak uygulanan kriyoterapi, alkol epitelyektomi ve topikal MMC ile nüks oranınında azalma ve uzun dönemde başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Yaygın malign konjonktiva tümörlerinde AMT oküler yüzey rekonstrüksiyonu açısından gereklidir. Yaygın ve göziçi invazyonu gösteren malign konjonktiva tümörlerinde enükleasyon; orbita invazyonu gösteren malign tümörlerde ise ekzenterasyon uygulanmaktadır.

Anahtar sözcükler: benign konjonktiva tümörleri, premalign-malign konjonktiva tümörleri, total eksizyonel biyopsi, kriyoterapi, alkol epitelyektomi, topikal mitomisin C, stronsyum-90, amnion membran transplantasyonu, enükleasyon, ekzenterasyon, cerrahi sınırlar, nüks.

SUMMARY

Diagnosis and Treatment in Conjunctival Tumors

Although benign conjunctival tumors are seen more frequently in young population; premalignant-malignant conjunctival tumors are seen more frequently in adults and elderly population. Early diagnosis can be made based on biomicroscopic examination of conjunctival tumors' clinical characters and successful results can be obtained with effective treatment option. Definite discrimination, between benign and premalignant-malignant conjunctival tumors, is obtained by histopathological examination.

Effective treatment for benign conjunctival tumors is obtained with total excisional biopsy (TEB). Nowadays; aggressive treatment options, such as enucleation and exenteration, which were used in the past, gave way to cryotherapy, alcohol epitheliectomy and topical mitomycin C (MMC) which are used in addition to TEB. The factors that affect treatment selection are whether the tumor has benign or premalignant-malignant clinical feature, site and extention (whether there is an invasion to the cornea or intraocular or orbita) of the tumor, histopathologic features of the tumor after the histopathologic examination, tumoral cell presence in the surgical border, situation of the other eye, age and general health state of the patient and patient's choice.

In this study, clinical features of totally 209 patients with conjunctival tumors, treatment methods employed, histopathologic results, recurrence rates and management of the recurrences were examined. 109 (52.2%) of the patients were women and 100 (47.8%) of them were men. Mean follow-up was 72.8 weeks, whereas mean age of the patients was 52.1±20.1. According to clinical and pathological assessment; 60 patients (28.7%) were diagnosed as benign conjunctival tumor and 149 patients (71.3%) were diagnosed as premalignant-malignant conjunctival tumor. Mean age of patientsts with premalignant-malignant conjunctival

tumor was statistically larger than mean age of patients with benign conjunctival tumor.

31 of patients with benign conjunctival tumors were women (51.7%) and 29 of them were men (48.3%). Among the patients with benign conjunctival tumors, 23 patients (38.2%) had nevus, 8 patients (13.3%) had papilloma, 4 patients (6.7%) had limbal dermoid, 4 patients (6.7%) had lymphangioma, 1 patient (1.7%) had pyogenic granuloma, 1 patient (1.7%) had epibulbar choristoma, 1 patient (1.7%) had pseudoepitheliamatous hyperplasia, 1 patient (1.7%) had capillary hemangioma, 13 patients (21.6%) had nontumoral tissue and 4 patients (6.7%) had degeneration. Mean age of patients with conjunctival nevus was statistically lower than other benign conjunctival tumors (21.5±14.3 years). No statistically significant difference was found about sex, among other benign conjunctival tumors; whereas papilloma was seen in men more frequently than women (75%). TEB or subtotal excisional biopsy were done in 52 patients (86.7%) who have benign conjunctival tumor, whereas other 8 patients, who have benign conjunctival tumor, (13.3%) were followed up.

78 patients with premalignant-malignant conjunctival tumor (52.3%) were women and 71 patients (47.7%) were men. Among the patients with premalignant-malignant conjunctival tumor, 42 patients (28.2%) had conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN), 72 patients (48.3%) had squamous cell carcinoma (SCC), 8 patients (5.4%) had primary acquired melanosis (PAM), 15 patients (10.1%) had malignant melanoma (MM), 2 patients (1.3%) had reactive lymphoid hyperplasia (RLH) and 10 patients (6.7%) had malignant lymphoma. PAM and MM were seen together in 2 (25%) of 8 patients (5.4%) who had PAM. In the treatment of premalignant-malignant conjunctival tumors total excisional biopsy+cryotherapy+alcohol epitheliectomy (TEB+Cryo+AE) were applied in 43 patients (%30), total excisional biopsy+cryotherapy (TEB+Cryo) were applied in 28 patients (19%), total excisional biopsy+cryotherapy+alcohol epitheliectomy+mitomycin C (TEB+Cryo+AE+MMC) were applied in 20 patients (14%), total excisional biopsy+alcohol epitheliectomy (TEB+AE) were applied in 10 patients (7%), total excisional biopsy+cryotherapy+alcohol epitheliectomy+amniotic membrane transplantation

(TEB+Cryo+AE+AMT) were applied in 7 patients (5%), total excisional biopsy+cryotherapy+strontium-90 (TEB+Cryo+Str-90) were applied in 7 patients (5%), total excisional biopsy+cryotherapy+mitomycin C (TEB+Cryo+MMC) were applied in 7 patients (5%), total excisional biopsy+cryotherapy+alcohol epitheliectomy+strontium-90 (TEB+Cryo+AE+Str-90) were applied in 6 patients (4%), total excisional biopsy+cryotherapy+radiotherapy (TEB+Cryo+RT) were applied in 6 patients (4%), total excisional biopsy+cryotherapy+chemotherapy (TEB+Cryo+CT) were applied in 2 patients (1%), enucleation was applied in 4 patients (3%) and exenteration was applied in 3 patients (2%). According to histopathological examination; surgical borders were negative in 61 patients (42.6%), whereas it was positive in 29 patients (20.3%) and unknown in 53 patients (37.1%).

Recurrence was noted in 34.3% (49/143) of patients. Primary recurrence was seen in 45.8% of patients with SCC and in 41.2% of patients with MM. However; there has not been any recurrence in CIN group. Primary recurrence probability significantly increased with increasing age in statistical analysis. No statistically significant relationship was found between tumor size, sex and tumor localization with primary recurrence. As a treatment for recurrence, TEB+Cryo+AE+MMC were applied in 24 patients (49%), TEB+Cryo+AE were applied in 9 patients (18%), TEB+Cryo+MMC were applied in 8 patients (5%), TEB+Cryo+AE+AMT were applied in 2 patients (4%), TEB+AE were applied in 1 patients (2%), enucleation was applied in 3 patients (6%) and exenteration was applied in 2 patients (4%). Surgical borders were negative in 18 patients (36.7%) whereas it was positive in 6 patients (12.2%) and unknown in 25 patients (51.1%).

Second recurrence was seen in 11.2% (16/143) of patients. Second recurrence was found in 18.1% of patients with SCC and in 11.8% of patients with MM. No statistically significant relationship was found between age, tumor size, sex, tumor localization with second recurrence. As second recurrence treatment, TEB+Cryo+AE+MMC were applied in 6 patients (38%), TEB+Cryo+AE were applied in 4 patients (25%), TEB+Cryo+MMC were applied in 4 patients (25%), TEB+AE were applied in 1 patients (6%) and TEB+Cryo+AE+AMT were applied in

1 patients (6%). Surgical borders were negative in 11 patients (68.7%) whereas it was positive in 5 patients (31.3%) after the secondary recurrence treatment.

Third recurrence was observed in 3.5% (5/143) of patients. 1 patient had MM whereas 4 patient had SCC among the cases who had third recurrence.

Tumoral positivity at the surgical borders and patients age were found a risk factor for recurrence. Systemical involvement was positive in 2 patients with malignant lymphoma and regional lymph node was positive in 1 patient with malignant melanoma. During the follow-up period there has not been any cases who died.

Successful results in long term and decrease in recurrence ratio can be obtained with cryotherapy, alcohol epitheliectomy, topical MMC in addition to TEB in premalignant-malignant conjunctival tumor treatment. AMT is essential for ocular surface reconstruction in widespread malignant conjunctival tumors. Enucleation is used for malignant conjunctival tumors that exhibit widespread and intraocular invasion; exenteration is used for malignant tumors that exhibit orbital invasion.

Key words: benign conjunctival tumors, premalignant-malignant conjunctival tumors, total excisional biopsy, cryotherapy, alcohol epitheliectomy, topical mitomycin C, strontium-90, amniotic membrane transplantation, enucleation, exenteration, surgical borders, recurrence.

KAYNAKLAR

1. Knop N, Knop E. Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. İnvest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41: 1270-1279.

2. Shields CL, Shields JA. Tumors of the Conjunctiva and Cornea. Surv Ophthalmol 2004; 49: 3-4.

3. Scott JA, Tan DT. Therapeutic lameller keratoplasty for limbal dermoids. Ophthalmology 2001; 108: 1858-1867.

4. Shields CL, Shields JA. Conjunctival tumors in children. Curr Opin Ophthalmol 2007; 18: 351-360.

5. Yanoff M, Duker JS. Conjunctival and Corneal Tumors. Ophthalmology. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Co, 2007; 535-545.

6. Yagcı A. Konjonktiva Tümörleri. T Klin Oftalmol 2006; 27: 6-12.

7. Sjo NC, Heegard S, Prause JU, et al. Human papillomavirus in conjunctival papilloma. Br J Ophthalmol 2001; 85: 785-787.

8. Yuen HKL, Yeung E, Chan NR, et al. The use of postoperative topical mitomycin-C in the treatment of recurrent conjunctival papilloma. Cornea 2002; 21: 838-839.

9. Muralidhar R, Sudan R, Bajaj MS, et al. Topical interferon α-2b as an adjunctive therapy in recurrent conjunctival papilloma. Int Ophthalmol 2007; 14 [Epub ahead of print].

10. Chang SW, Huang ZL. Oral Cimetidine aduvant therapy for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis. Cornea 2006; 25: 687-690.

11. Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Hereditary benign intraepithelial dyskeratosis. Arch Ophthalmol 1987; 105: 422-423.

12. Thomas J, Colby K. Ocular Surface Neoplasia. Contemp Ophthalmol 2007; 15: 1-7.

13. Scott IU, Karp CL, Nuovo GJ. Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. Ophthalmology 2002; 109: 542-547.

14. Nelson K. Battling conjunctival tumors. Optometric Management 2004; 39 (12), no page.

15. Basti S, Macsai M. Ocular surface squamous neoplasia. Cornea 2003; 22: 687-703.

16. Napora C, Cohen EJ, Genvert GI, et al. Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. Ophthalmic Surg 1990; 21: 27-30.

17. Eng HL, Lin TM, Chen SY, et al. Failure to detect human papilloma virus DNA in malignant epithelial neoplasms of conjonctiva by polymerase chain reaction. Am J Clin Pathol 2002; 117: 429-436.

18. Toth J, Karcioglu ZA, Moshfeghi AA, et al. The Relationship between human papillomavirus and p53 gene in conjunctival squamous cell carcinoma. Cornea 2000; 19: 159-162.

19. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The Lynn B. McMahan Lecture. Arch Ophthalmol 1997; 115: 808-815.

20. Shields CL, Naseripour M, Shields JA. Topical mitomycin-C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. Am J Ophthalmol 2002; 133: 601-606.

21. Barbazetto IA, Lee TC, Abramson DH. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with photodynamic therapy. Am J Ophthalmol 2004; 138: 183-189.

22. Chi JM, Baek SH. Clinical analysis of benign eyelid and benign conjunctival tumors. Ophthalmologica 2006; 220: 43-51.

23. Ferry AP. Pyogenic granulomas of the eye and ocular adnexa: a study of 100 cases. Trans Am Ophthalmol Soc 1989; 87: 327-347.

24. Grin JM, Grant-Kels JM, Grin CM, et al. Ocular melanomas and melanocytic lesions of the eye. J Am Acad Dermatol 1998; 38: 716-730.

25. Folberg R, McLean IW, Zimmerman LE. Primary acquired melanosis of the conjunctiva. Hum Pathol 1986; 16: 136-143.

26. Folberg R, McLean IW. Primary acquired melanosis and melanoma of the conjunctiva: terminology, classification, and biologic behaviour. Hum Pathol 1986; 17: 652-654.

27. Jakobiec FA, Rini FJ, Fraunfelder FT, et al. Cryotherapy for conjunctival primary acquired melanosis and malignant melanoma: Experience with 62 cases. Ophthalmology 1988; 95: 1058-1070.

28. Poothullil AM, Colby KA. Topical medical therapies for ocular surface tumors. Semin Ophthalmol 2006; 21: 161-169.

29. Lommatzsch PK, Lommatzsch RE, Kirsch I, et al. Therapeutic outcome of patients suffering from malignant melanomas of the conjunctiva. Br J Ophthalmol 1990; 74: 615-619.

30. Shields CL, Shields JA, Gunduz K, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis and death in 150 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2000; 118: 1497-1507.

31. Strempel I, Kroll P. Conjunctival malignant melanoma in children. Ophthalmologica 1999; 213: 129-32.

32. Nooregaard JC, Gerner N, Jensen OA, et al. Malignant melanoma of the conjunctiva: occurence and survival following surgery and radiotherapy in a Danish population. Garefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1996; 234: 569-572.

33. Paridaens D, McCartney AC, Minassian DC, et al. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. Br J Ophthalmol 1994; 78: 520-528.

34. Gunduz K, Shields CL, Shields JA, et al. Plaque radiotherapy for recurrent conjunctival pyogenic granuloma. Arch Ophthalmol 1998; 116: 538-539.

35. Ullman SS, Nelson LB, Shields JA, et al. Cavernous hemangioma of the conjunctiva. Orbit 1988; 6: 261-265.

36. Wright JE, Sullivan TJ, Garner A, et al. Orbital venous anomalies. Ophthalmology 1997; 104: 905-913.

37. Minoda H,Usui N, Sata T, et al. Human herpes virus-8 in Kaposi's sarcoma of the conjunctiva in a patient with AİDS. Jpn J Ophthalmol 2006; 50: 7-11.

38. Coupland SE, Hellmich M, Lee WR, et al. Prognostic value of cell-cycle markers in ocular adnexal lymphoma: an assessment of 230 cases. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2004; 242: 130-145.

39. McKelvie PA, McNab A, Francis IC, et al. Ocular adnexal lymphoproliferative disease: a series of 73 cases. Clin Exp Ophthalmol 2001; 29: 387-393.

40. Shields CL, Shields JA, Carvalho C, et al. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. Ophthalmology 2001; 108: 979-984.

41. Shields CL, Shields JA, Eagle RC. Rapidly progressive T-cell lymphoma of the conjunctiva. Arch Ophthalmol 2002; 120: 508-509.

42. Kiratli H, Shields CL, Shields JA, et al. Metastatic tumours of the conjunctiva: report of 10 cases. Br J Ophthalmol 1996; 80: 5-8.

43. McKelvie PA, Daniell M, McNab A, et al. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. Br J Ophthalmol 2002; 86: 168-173.

44. Shields JA, Eagle RC, Shields CL, et al. Orbital varix presenting as a subconjunctival mass. Ophthal Plast Reconstr Surg 1995; 11: 37-38.

45. Grossniklaus HE, Green WR, Wolff SM, et al. Hemangiopericytoma of the conjunctiva. Two cases. Ophthalmology 1986; 93: 265-267.

46. Jakobiec FA, Sacks E, Lisman RL, et al. Epibulbar fibroma of the conjunctival substantia propria. Arch Ophthalmol 1988; 106: 661-664.

47. Eagle Rc Jr, Penne RA, Hneleski IS Jr. Eyelid involvement in multisentric reticulohistiocytosis. Ophthalmology 1995; 102: 426-430.

48. Peer J, Hidayat AA. Myxoma of the conjunctiva. Am J Ophthalmol 1986; 102: 80-86.

49. Shields CL, Shields JA, Honavar SG, et al. Clinical spectrum of primary ophthalmic rhabdomyosarcoma. Ophthalmology 2001; 108: 2284-2292.

50. Shields JA, Shields CL. Rhabdomyosarcoma. review for the ophthalmologist. Surv Ophthalmol 2003; 48: 39-57.

51. Wayman LL, Margo CE. Xantoma disseminatum with bilateral epibulbar involvement. Am J Ophthalmol 2005; 139: 558-559.

52. Kim JH, Shields CL, Eagle RC, et al. Fibrous histiocytoma of the conjunctiva. Am J Ophthalmol 2006; 142: 1036-1043.

53. Ohshima K, Kitada M, Yamadori I. Neurilemoma of the bulbar conjunctiva. Jpn J Ophthalmol 2007; 51: 68-69.

54. Charles NC, Ostriker GE. Epibulbar conjunctival fibroma. Ophthal Plast Reconstr Surg 2007; 23: 249-250.

55. Shields CL, Shields JA, White D, et al. Types and frequency of lesions of the caruncle. Am J Opthalmol 1986; 102: 771-778.

56. Napaporn T, Nirush L, Pongsak M, et al. Role of impression cytology in diagnosis of ocular surface neoplasia. Cornea 2008; 27: 269-274.

57. Tucker SM, Hurwitz JJ, Pavlin Ch J, et al. Sclearl melt after cryotherapy for conjunctival melanoma. Ophthalmology 1993; 100: 574-577.

58. Divine RD, Anderson RL. Nitrous oxide cryotherapy for intraepithelial epithelioma of the conjunctiva. Arch Ophthalmol 1983; 101: 782-786.

59. Pinnita P, Patamanuch T, Nattaporn T, et al. Topical 0.002% mitomycin-C for the treatment of conjunctival–corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. Cornea 2005; 24: 443-448.

60. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin-C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. Br J Ophthalmol 2006; 90: 819-822.

61. Abraham LM, Selva D, Cason R, et al. Mitomycin: Clinical applications in ophthalmic practice. Drugs 2006; 66: 321-340.

62. Cerezo L, Otero J, Aragon G et al. Conjunctival intraepithelial and invasive squamous cell carcinomas treated with strontium-90. Radiotherapy and Oncology 1990; 17:191-197.

63. Tsai PS, Colby KA. Treatment of conjunctival lymphomas. Semin Ophthalmol 2005; 20: 239-246.

64. Lee GH, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. Surv Ophthalmol 1995; 39: 429-450.

65. Shields CL, Shields JA, Demirci H, et al. Experience with eyelid- sparing orbital exenteration. The 2000 Tullos O. Coston Lecture. Ophthal Plast Reconstr Surg 2001; 17: 355-361.

66. Gomes JA, Romano A, Santos M, et al. Amniotic membrane use in ophthalmolgy. Curr Opin Ophthalmol 2005; 16: 233-240.

67. Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. Ophthalmology 1997; 124: 765-774.

68. Gunduz K, Uçakhan OO, Kanpolat A, et al. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction after excision of extensive ocular surface neoplasia. Eye 2006; 20: 351-357.

69. Pooja B, Foster CS. Amniotic membrane grafting. Contemp Ophthalmol 2008; 7: 1–7.

70. Shields CL, Fasiudden A, Mashayekhi A, et al. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. Arch Ophthalmol 2004; 122: 167-175.

71. Sjo NC, Heegard S, Prause JU. Conjunctival papilloma. Acta Ophthalmol Scand 2000; 78: 663-666.

72. Shields CL, Lally MR, Singh AD, et al. Oral Cimetidine (Tagamet) for recalcitrant, diffuse conjunctival papillomatosis. Am J Ophthalmol 1999; 128: 362-364.

73. Kafil-Hussain N, Khooshabeh R, Graham C. Supreficial adnexal lymphangioma. Orbit 2005; 24: 141-143.

74. Sudesh S, Rapuano C, Cohen E, et al. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms. The experience from cornea center. Cornea 2000; 19: 278-283.

75. Tunc M, Dervon HC, Brooks C, et al. İntraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. Br J Ophthalmol 1999; 83: 98-103.

76. Peksayar G, Altan YR, Onal S. Excision and cryosurgery in the treatment of conjunctival malignant epithelial tumours. Eye 2003; 17: 228-232.

77. Tabin G, Levin S, Snibson G, et al. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. Ophthalmology 1997; 104: 485-492.

78. Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. Ophthalmology 1986; 93: 176-183.

79. Akpek EK, Ertoy D, Kalayci D, et al. Postoperative topical mitomycin-C in conjunctival squamous cell neoplasia. Cornea 1999; 18: 59-62.

80. Werschnik C, Lommatzsch P. Long-term follow-up of patients with conjunctival melanoma. Am J Clin Oncol 2002; 25: 248-255.

81. Anastassiou G, Heiligenhaus A, Bechrakis N, et al. Prognostic value of clinical and histopathological parameters in conjunctival melanomas: a retrospective study. Br J Ophthalmol 2002; 86: 163-167.

82. Tatla T, Hungerford J, Plowman N, et al. Conjunctival melanoma: the role of conservative surgery and radiotherapy in regional metastatic disease. The Laryngoscope 2005; 115: 817-822.

83. Kurli M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 yers' experience. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 2005; 243: 1108-1114.

84. Bagheri A, Babsharif B, Yazdani S, et al. Benign reactive lymphoid hyperplasia of the caruncle and plica: report of 5 cases. Ophthal Plast Reconstr Surg 2007; 23: 473-476.