

## İris nevi and melanomas: Distinguishing parameters

### İris nevüsleri ve melanomları: Ayırt edici parametreler

Reşat Duman<sup>1</sup>, Nilay Duman<sup>2</sup>, Rahmi Duman<sup>3</sup>, Mustafa Doğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

<sup>2</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Ana Bilim Dalı, Afyonkarahisar

<sup>3</sup>Bursa Şevket Yılmaz Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Bursa

Dergiye Ulaşma Tarihi: 18/03/2015 Dergiye Kabul Tarihi:30/05/2015 Doi: 10.5505/aot.2015.77487

#### ÖZET

İris melanomlarının çoğu daha önce var olan iris nevüsleri üzerinden gelişmektedir. İris melanomlarının enükleasyon, metastaz ve fonksiyonel kayba neden olma riskleri nedeniyle erken tanılar oldukça önemlidir. İris nevüsünden melanom gelişimini kestirecek klinik parametrelerin farkında olunması melanom gelişimi açısından riskli nevüs grubunun belirlenmesini ve iris melanomların erken tespitini kolaylaştıracaktır. Bu derlemede iris nevüslerinin ve melanomlarının klinik özellikleri ve ayırt edici klinik parametreler sunuldu. Böylelikle bu hastalara klinik yaklaşımda yardımcı olunması amaçlandı.

**Anahtar Kelimeler:** iris, nevüs, melanom.

#### ABSTRACT

Most of the iris melanomas arise from pre-existing iris nevi. Early diagnosis of iris melanomas is quite important because of potential risk of enucleation, metastasis and functional loss. Being aware of the clinical parameters predicting the development of melanoma from pre-existing nevus will help determining the hazardous nevus group and early diagnosis of iris melanomas. In this review, clinical features of iris nevi and melanomas and distinguishing clinical parameters were presented. Thus, helping in the clinical management of such patients were aimed.

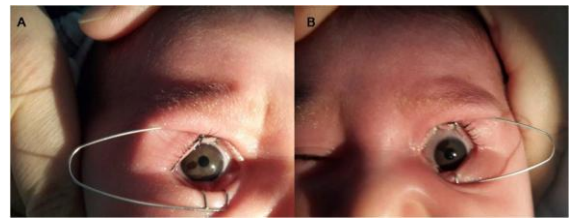
**Key words:** iris, nevus, melanoma.

### İris nevüsleri

Normal nüfusda göz içi lezyonları değerlendirildiğinde iris nevüsleri sık görülen tanılardan birisidir. İris nevüsleri toplumun %4-6' sında görülür.<sup>1</sup> Çocukluktaki iris lezyonlarının %25'ini, genç erişkinlerde % 36'sını ve orta ve ileri yaş erişkinlerdeki iris lezyonlarının %47'sini oluşturur.<sup>2</sup> İris nevüsleri nadiren doğuştan mevcut iken sıklıkla ergenlik sonrası belirginleşerek tanı alır (Resim 1). Çoğunlukla beyaz ırkta ve mavi-gözlü bireylerde, sıklıkla 5.dekatta tespit edilir. Her iki cinsiyette de ortaya çıkabilse de son serilerde kadınlarda biraz daha yüksek oranda bildirilmiştir.<sup>3</sup>

İris nevüsleri irisin herhangi bir kısmını tutabilse de sıklıkla alt kadranda ortaya çıkar. Şekilleri, boyutları ve pigmentlenme özellikleri olgudan olguya değişiklik gösterir. Tekil ya da çoklu; yassı veya nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkabilirler, küçük ve iyi sınırlı

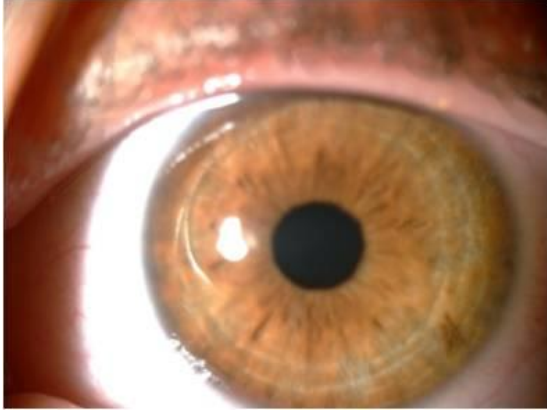
olabilecekleri gibi, büyük ve yaygın olabilirler (Resim 2).



Resim 1. Bebek olguda doğuştan mevcut çift taraflı iris nevüsü.

İris nevüsleri sıklıkla pigmentlidirler, nadiren amelanotik olabilirler.<sup>1</sup> Yaygın lezyonlar tüm sektörü ya da tüm irisi tutabilir, genellikle doğumsal oküler melanositozlu hastalarda ortaya çıkar, heterokromiye neden olabilir, iris nevüs sendromunda izlenebilir.





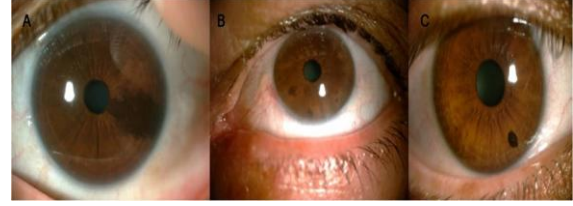
Resim 2. İris kenarında yer alan küçük tekil nevüs.

İris nevüs sendromu (Cogan-Reese sendromu); iridokorneal endotelial sendrom spektrumu içinde yer alırken, yaygın nevüs ve buna eşlik eden diğer iris anomalileri (çoklu nodüller, ektropiyon uvea, vb) ve tek taraflı glokom ile karakterizedir.<sup>4</sup> Bir diğer iris nevüs tipi tapioca nevüstür. Bu tip nevüslerde, yüzey çoklu nodüler görünümündedir, tapioca bitkisinin köklerine benzediği için bu isimlendirme kullanılmıştır.<sup>5</sup> Bir diğer iris nevüs tipi melanositomdur. Melanositomer, klinik olarak daha yoğun ve daha derin pigment içerir, çoğunlukla koyu kahve-siyah granüler yüzeye sahip nodüler lezyonlar olarak ortaya çıkar, belirgin bir damarlanma artışı göstermez. Melanositomer kendiliğinden nekroze olabilir, bunun sonucunda çevreye pigment ekimi olabilir ve trabeküler ağda tıkanma sonucu ikincil glokom gelişebilir. Melanositomer zamanla malign dönüşüm gösterebilir.<sup>6</sup>

Genel olarak, iris nevüslerinin çapı 3 mm'den, kalınlığı 1 mm'den küçüktür.<sup>1</sup> Yakın zamanlı bir seride pupile yakın lezyonların daha büyük olduğu ve daha uzamış ve üçgen şekilli olduğu, pupile uzak lezyonların ise daha küçük ve yuvarlak olduğu bildirilmiştir (Resim 3).<sup>7</sup> İris nevüslerinin histopatolojisinde yüzeysel iris stromasında melanosit çoğalması izlenir, hücreler sıklıkla iğsi tiptedir. Epiteloid hücrelerin baskın olduğu olgularda melanomla karışabilir.<sup>8</sup>

İris nevüslerinde belirgin bir damar artışı izlenmez.<sup>1</sup> Sıklıkla pupil tepkilerinde bozukluk oluşmaz.<sup>1</sup> İris nevüslerinde sektör katarakt, iridokorneal açığı tutulumu, pupile yakın yerleşimli lezyonlarda pupiller kenarda hafif bozulma ve ektropiyon uvea gelişimi ve zamanla yavaş büyüme izlenebilir, bunlar

eskiden düşünüldüğünün aksine her zaman malign dönüşümü düşündürmez.<sup>1</sup>



Resim 3. A: Pupile yakın yerleşimli, büyük ve uzamış nevüs, B, C: Pupile uzak yerleşimli küçük ve yuvarlak hatlı nevüs.

İris nevüslerinin üzerinden melanom gelişme riski kesin olarak bilinmemektedir. Farklı çalışmalarda oranlar %2-5 olarak bildirilmiştir.<sup>3,9</sup> 1611 iris nevüsü içeren yakın zamanlı bir seride olguların 27'sinde (%2) melanom gelişmiştir ve bu ortalama 69 ayda (aralık 4-214 ay, ortanca 46 ay) izlenmiştir.<sup>3</sup> Ayrıca bu seride, Kaplan–Meier analizi ile iris nevüsünden melanom gelişme riskinin 10 yılda %4, 15 yılda %8 ve 20 yılda %11 olduğu gösterilmiştir.<sup>3</sup> Genel olarak bazal çapın 3 mm'den fazla olması, damarlanmanın artışı, tümörün hızla büyümesi, göz dışına yayılım, siliyer cisim tutulumu ve eşlik eden ilaç tedavilerine dirençli glokomun varlığı melanom gelişimini akla getirmelidir.<sup>1</sup> Yakın zamanda Shields ve ark.<sup>3</sup> iris nevüsünden melanom gelişimini öngörücü faktörler olarak ABCDEF kuralını önermiştir. Bu kural;  
A: Age young (40 yaşından küçük olma),  
B: Blood (hyphema) (hifemanın varlığı),  
C: Clock hour inferior (saat 4-9 arası altta yerleşim),  
D: Diffuse (yaygın lezyon varlığı),  
E: Ectropion uvea (ektropiyon uvea varlığı) ve  
F: Feathery margins (tüylü sınır varlığı) olarak belirlenmiştir. Bu kriterleri taşıyan nevüsleri olan hastalarda melanom riski daha yüksek olduğu için, tümör büyümesini değerlendirmek için daha yakın klinik takip önerilmektedir.

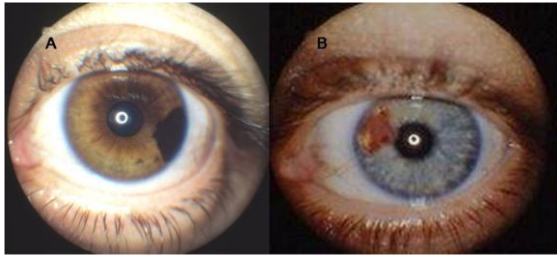
## İris melanomları

İris melanomları oldukça nadir görülen tümörlerdir, tüm üveal melanomların %2-10'unu oluşturur.<sup>10,11</sup> Çalışmalardaki tahmin edilen yıllık sıklığı milyonda 0.4-0.9'dur.<sup>12</sup> İris melanomlarının sıklığı son yıllarda artış



göstermiştir.<sup>12,13</sup> Bu artışın güneş ışınlarına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>14</sup>

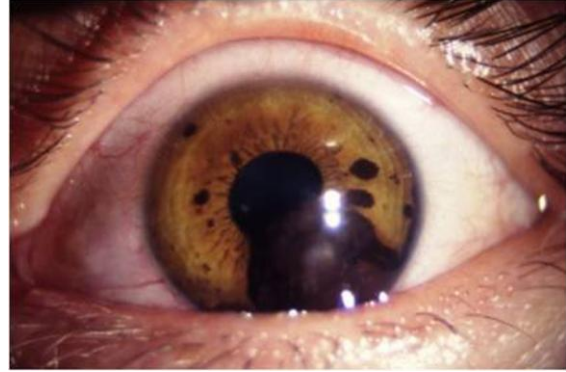
İris melanomları de novo ortaya çıkabileceği gibi, çoğunlukla daha önce var olan iris nevüsleri üzerinden gelişir.<sup>15</sup> Cinsiyet ayrımı yapmaz, her yaşta ortaya çıkabilse de sıklıkla 40-50 yaşlarda tanı alır.<sup>16</sup> Çoğunlukla beyaz ırkta ve açık renkli irislerde ortaya çıkar.<sup>16</sup> Her iki gözde benzer oranlarda izlenir.<sup>12</sup> İris melanomları, sınırlı veya yaygın lezyonlar olarak ortaya çıkabilir.<sup>8</sup> Zamanla büyüme gösterir, iris stromasının yerini değiştirir ve ikincil glokoma, katarakta, belirgin damar artışına veya ektropion uveaya neden olabilir.<sup>17</sup> Sınırlı lezyonlar sıklıkla alt kadranda pigmentli nodüler lezyonlar şeklinde ortaya çıkar.<sup>12</sup> Yaygın lezyonlar ise edinilmiş heterokromi şeklinde tek taraflı koyu iris görünümüne neden olur.<sup>8</sup> İris melanomları sıklıkla kahverengidir ancak pigmentasyon özellikleri olgudan olguya değişiklik gösterebilir, lezyonlar çok renkli veya amelanotik de olabilir (Resim 4).<sup>10,12</sup>



Resim 4. A: Pigmente iris melanomu. B: Pigmentsiz iris melanomu (Resimler Dr. İlhan Günalp'a ait olup, onun izniyle kullanılmıştır).

Lezyonlarda sıklıkla damar artışı izlenir.<sup>10</sup> Ortalama tümör çapı 6.2 mm, ortalama kalınlık 2.3 mm'dir.<sup>12</sup> İris melanomları pupil sınırında, orta zonda yerleşebilir, ya da pupilden çevre irise kadar uzanabilir, uydu lezyonlar şeklinde yayılım gösterebilir (Resim 5).<sup>10</sup> Önde ön kamaraya doğru arkada ise arka kamaraya doğru büyüyebilir, silier cismi lokal ya da yaygın olarak tutabilir, arkada bu büyüme lens tarafından sınırlandırılır ve bu USG'de aslan pençesi görünümüne sebep olur.<sup>18</sup> İris melanomlarının histopatolojik incelemesinde iğsi, epitelooid veya hem epitelooid hem de iğsi melanom hücreleri izlenebilir. Literatür olgularının yarısından fazlasında iğsi hücreler bildirilmiştir.<sup>10</sup> Epitelooid hücre tipi veya karışık hücreli tip daha saldırgan biçimlerle

ilişkilendirilmiştir.<sup>12,15,18</sup> Yaygın melanomlar, genellikle epitelooid tiptedir ve sınırlı lezyonlara kıyasla daha saldırgan klinik seyre sahiptir ve metastaz riski daha yüksektir.<sup>15,18</sup>



Resim 5. Saat 4 ile 6 arasında yerleşim gösteren iris melanomu ve uydu lezyonları (Resim Dr. İlhan Günalp'a ait olup, onun izniyle kullanılmıştır).

İris melanomlarının çeşitli klinik tipleri mevcuttur. Tapioca melanomların yüzeyi çoklu nodüler görünüme sahiptir. Bir diğer iris melanom tipi trabeküler ağ melanomudur (halka melanom). Bu melanom sadece trabeküler ağı tutar, kütle oluşumadan ön kamara açısı etrafında yaygın yayılım gösterir ve tek taraflı glokoma ortaya çıkar.<sup>8</sup>

İris melanomlarının olası komplikasyonları arasında hifema, glokom, katarakt, metastaz ve ölüm yer alır.<sup>6,8,10</sup> Glokom tümör ekimine, açığı kapanmasına veya yeni damar oluşumuna bağlı gelişebilir. Yaygın ve halka melanomlarda ikincil glokom riski daha yüksektir.<sup>8,15,18</sup> Bu glokom sıklıkla ilaç tedavilerine dirençlidir ve optik diskte ağır derecede çukurlaşma ve fonksiyonel kayba neden olabilir.<sup>18,19</sup>

İris melanomlarının metastaz oranları farklı çalışmalarda 5 yılda %3-11, 10 yılda %5-9 ve 20 yılda %10-11 arasında bildirilmiştir.<sup>10,12,20,21</sup> Yaygın melanom varlığında, tümör kalınlığı fazla ise, eşlik eden glokom varlığında, arka tümör sınırı açı veya iris köküne ulaşmışsa, tümör göz dışına uzanım gösteriyorsa ve lezyona daha önce bir cerrahi işlem uygulanmışsa metastaz riski artmıştır.<sup>18,19,21</sup> İris melanomlarının koroid ve siliyer cisim kaynaklı diğer uveal melanomlara göre daha iyi seyirli olduğu bilinmektedir.<sup>12</sup> Daha iyi klinik seyrin daha düşük biyolojik aktiviteye veya tümör çapına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>12</sup> Shields ve ark.<sup>20</sup> 8033 uveal melanomu dahil ettikleri çalışmalarında iris melanomlarının ortalama çapının ve





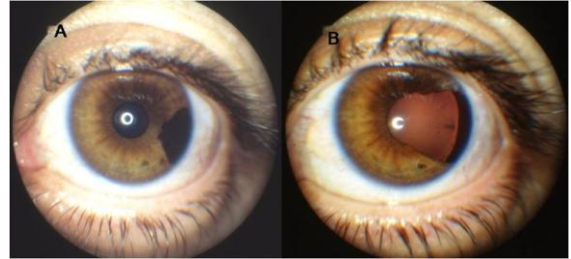
kalınlığının(5.5 mm/2.1 mm) korooidal melanoma (11.0 mm/4.5 mm) ( $P<0.01$ ) ve siliyer cisim melanomuna (11.0 mm/6.0 mm) ( $P<0.001$ ) kıyasla anlamlı olarak daha az olduğunu ve artan kalınlığın artmış metastaz riski ile uyumlu olduğunu göstermişlerdir. İris melanomlarında mortalite oranları melanom hücre tipi, melanom evresi, metastaz varlığı ve siliyer cisim tutulumu olup olmamasına göre %0-11 arasında değişir.<sup>22</sup> Metastaz varlığında, evre ileri ise, hücre tipi epitelioid hücre/epitelioid+iğsi hücre karakterinde ise ve siliyer cisim tutulmuşsa mortalite artış göstermektedir.<sup>22</sup> Yaşın prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır.<sup>12</sup> Bazı serilerde çocuklardaki uveal melanomların daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>20</sup> Shields ve ark.<sup>12</sup> 317 olguluk serilerinde çocuklardaki iris melanomlarında tümör boyutunun, açı tutulumunun ve ikincil glokom gelişiminin erişkinlere kıyasla anlamlı olarak daha az olduğunu gösterdiler de metastaz ve mortalite açısından yaşa göre bir farklılık tespit etmemişlerdir.

İris melanomlarında evrelendirme için 2009 Amerika Birleşik Kanser Komitesi evrelendirme sistemi kullanılmaktadır.<sup>23</sup> Buna göre irise sınırlı tümör T1, siliyer cisim veya koroide uzanan tümör T2, ek olarak skleraya uzanım gösteren tümör T3, ve sklera dışı uzanım gösteren tümör T4 olarak kabul edilmektedir. Metastazsız sağkalım T1 tümörler için %100, T2 tümörlerde %90, T3 ve T4 tümörlerde %50'dir.<sup>6,10</sup>

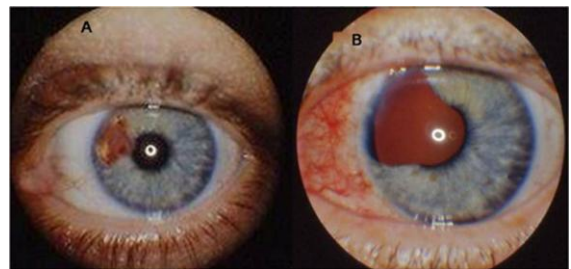
İris nevüslerinin ve melanomlarının tanısı genellikle klinikle konur. Bu lezyonlar gonyoskopi ile ayrıntılı olarak incelenmeli ve belli zaman aralıklarında fotoğraflanarak boyutları takip edilmelidir. Tümörün arka sınırlarını değerlendirmede transluminasyon testi de kullanılabilir. Karanlıkta ışık kaynağı ile transkonjonktival veya transkorneal olarak gözün aydınlatılmasıyla tümör sınırları görülebilmektedir. Şüpheli vakalarda malign-benign ayrımı için, iris floresan anjiyografi, ultrason biyomikroskopi (UBM), transluminasyon testi, ön segment optik koherens tomografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi kullanılabilir.<sup>1</sup> Ayırıcı tanıda; iris kistleri, yabancı cisimler, medülloepitelyoma ve leiyomyoma gibi tümörlerin yanısıra metastatik kitleler de akılda tutulmalıdır.<sup>16</sup>

İris melanomunda tedavi yaklaşımı eğer tümör küçükse, saat 3-4 arasında

yerleşimli ise ve çevreye ekilmediyse cerrahi rezeksiyondur (iridektomi). Açıya yayılan tümörlerde iridosiklektomi tercih edilir (Resim 6, 7).<sup>24</sup> Cerrahideki amaç tümörü tamamen çıkarmak ve nükse ya da metastaza neden olabilecek tümör hücrelerini geride bırakmamaktır. Cerraha veya cerrahi tekniğe bağlı olarak kalıntı tümör, yerel nüks ve metastaz oranları sırasıyla %3-7, %2-14 ve %0-9 arasında değişir.<sup>16</sup> Cerrahi sonrası nüks ortalama 45 ayda gelişir.<sup>16</sup> Tümör büyükse ve çevreye ekilmişse, cerrahi sonrası histopatolojik olarak cerrahi sınırlar tutulmuşsa, klinik olarak kalıntı tümör mevcutsa veya takipte yerel nüks izlenmişse radyoterapi uygulanabilir.<sup>16,24</sup> Radyoterapi radyoaktif bir plakla (plak brakiterapisi) veya dışsal ışın (proton radyoterapisi) şeklinde uygulanabilir.<sup>24,25</sup> Kontrol edilemeyen glokom varlığında veya hızlı büyüme gösteren tümör varsa ve radyoterapi uygulanamıyorsa enükleasyon önerilmektedir.<sup>24</sup> Yaşam beklentisinin çok düşük olduğu ve komorbiteleri yüksek hastalarda sadece gözlem de uygun tedavi yaklaşımı olabilmektedir.<sup>16</sup>



Resim 6. İridosiklektomi ile tedavi edilen iris melanomu (Resimler Dr. İlhan Günalp'a ait olup, onun izniyle kullanılmıştır).



Resim 7. İridosiklektomi ile tedavi edilen iris melanomu (Resimler Dr. İlhan Günalp'a ait olup, onun izniyle kullanılmıştır).

Sonuçta iris melanomlarının sağkalım açısından prognozu iyi olsa da enükleasyon, metastaz ve fonksiyonel kayba neden olma riskleri nedeniyle erken tanılar önemlidir. İris melanomlarının çoğu daha önce var olan iris nevüsleri üzerinden gelişmektedir. Klinik



takipte yukarıda ele aldığımız kriterlerin kullanılması riskli nevüslerin belirlenmesi ve melanomların erken tespitini kolaylaştıracaktır.

**Çıkar Çatışması: Yok**

## Teşekkür

Bilgilerini ve melanom hasta resimlerini bizimle paylaşan, bu derlemenin yazılma sürecinde bizden desteğini esirgemeyen sayın hocamız Prof. Dr. İlhan Günalp'a teşekkürlerimizi sunarız.

## Kaynaklar

1. Kiratli H. Head and Neck: Iris Hamartomas. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2010; 14: 83-6.
2. Shields CL, Kancherla S, Patel J, et al. Clinical survey of 3680 iris tumors based on age at presentation. Ophthalmology. 2012; 119: 407-14.
3. Shields CL, Kaliki S, Hutchinson A, et al. Iris nevus growth into melanoma: analysis of 1611 consecutive eyes: the ABCDEF guide. Ophthalmology. 2013; 120: 766-72.
4. Ozdemir Y, Onder F, Coşar CB, Usubütün A, Kural G. Clinical and histopathologic findings of iris nevus (Cogan-Reese) syndrome. Acta Ophthalmol Scand. 1999; 77: 234-7.
5. Hassenstein A, Bialasiewicz AA, von Domarus D, Schäfer H, Richard G. Tapioca melanomas of the iris: immunohistology and report on two cases. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1999; 237: 424-8.
6. Shields CL, Shields PW, Manalac J, Jumroendararasame C, Shields JA. Review of cystic and solid tumors of the iris. Oman J Ophthalmol. 2013; 6: 159-64.
7. Schwab C, Zalaudek I, Mayer C, et al. New insights into oculodermal nevogenesis and proposal for a new iris nevus classification. Br J Ophthalmol. 2014 Oct 30 [Epub ahead of print].
8. Jerry A, Shields JA, Shield CL. Intraocular Tumors: An Atlas and Textbook ( 2nd ed). Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 2008: 2; 14.
9. van Klink F, de Keizer RJ, Jager MJ, Kakebeeke-Kemme HM. Iris nevi and melanomas: a clinical follow-up study. Doc Ophthalmol. 1992; 82: 49-55.
10. Khan S, Finger PT, Yu GP, et al. Clinical and pathologic characteristics of biopsy-proven iris melanoma: a multicenter international study. Arch Ophthalmol. 2012; 130: 57-64.
11. Krohn J, Dahl O. Incidence of iris melanoma in western Norway. ActaOphthalmologica. 2008; 86: 116-7.
12. Shields CL, Kaliki S, Shah SU, Luo W, Furuta M, Shields JA. Iris melanoma: features and prognosis in 317 children and adults. J AAPOS. 2012; 16: 10-6.
13. Jensen OA. Malignant melanoma of the iris. A 25-year analysis of Danish cases. Eur J Ophthalmol. 1993; 3: 181- 8.
14. Michalova K, Clemett R, Dempster A, Evans J, Allardyce RA. Iris melanomas: are they more frequent in New Zealand? Br J Ophthalmol. 2001; 85: 4-5.

15. Millodot M, Hendler K, Pe'er J. Iris melanoma: a case report and review. Ophthalmic Physiol Opt. 2006; 26: 120-6.
16. McLaughlin JP, Fung AT, Shields JA, Shields CL. Iris melanoma in children: Current approach to management. Oman J Ophthalmol. 2013; 6: 53-5.
17. Shields JA, Sanborn GE, Augsburger JJ. The differential diagnosis of malignant melanoma of the iris. A clinical study of 200 patients. Ophthalmology. 1983; 90: 716-20.
18. Singh AD, Damato BE. İris melanoma. In: Singh AD, Damato BE, eds. Clinical Ophthalmic Oncology (2nd ed). London; Springer; 2014: 137-158.
19. Demirci H, Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, Honavar SG. Diffuse iris melanoma: a report of 25 cases. Ophthalmology. 2002; 109: 1553-60.
20. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. Arch Ophthalmol. 2009; 127: 989 –98.
21. Shields CL, Shields JA, Materin M, Gershenbaum E, Singh AD, Smith A. Iris melanoma: riskfactors for metastasis in 169 consecutive patients. Ophthalmology. 2001; 108: 172- 8.
22. Geisse LH, Robertson DM. Iris melanoma. Am J Ophthalmol. 1985; 99: 638-48.
23. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual (7th ed). New York; Springer; 2009: 547-59.
24. Kanski JJ, Bowling B. Clinical Ophthalmology a systematic approach (7th ed). Philadelphia; Elsevier Saunders; 2011: 487-8.
25. Shields CL, Shah SU, Bianciotto CG, Emrich J, Komarnicky L, Shields JA. Iris melanoma management with iodine-125 plaque radiotherapy in 144 patients: impact of melanoma-related glaucoma on outcomes. Ophthalmology. 2013; 120: 55-61.

