

Limbusun in Situ Karsinomları (Bowen Hastalığı) ve Tedavi Şekilleri*

Ufuk Yiğitsubay (*), Murat Yolar (**), Halit Pazarlı (*), Velittin Oğuz (*), Yahya Seddik (***)

ÖZET

Amaç: Limbustaki in situ karsinomların klasik tedavi yöntemlerini takiben sık nüks etme özelliklerine karşı yeni tedavi yöntemleri araştırmak.

Yöntem: Limbusun in situ karsinomlu hastaları; sadece eksizyon, eksizyon + kriyo ve eksizyon + kriyo + Mitomycin C (MMC) tatbiki olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Konjonktivadaki kitle eksize edildikten sonra limbus ve kornea üzerindeki infiltrasyon mikroşirürji makası, Edgehead Crescent Knife (Visitec 581137) ve skarifikatör yardımıyla sıyrılarak -80°C de kryo uygulandı. 17 olguya eksizyon ve kryodan sonra %0,02'lik MMC solüsyonu 3 dakika süreyle uygulandı ve laktatlı ringer solüsyonu ile yıkandı. Postoperatif bir hafta süreyle yine %0,02'lik MMC solüsyonundan 4x1 damlatıldı.

Bulgular: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Birimine başvuran 19'u kadın 16'sı erkek 35 hastanın 37 gözü incelemeye alındı. Hastaların yaş ortalaması 64,29 ± 12,11 idi. 5 hastaya yalnızca kitle eksizyonu, 13 hastanın 15 gözüne eksizyon + kriyo, eksizyon yapılan gruptan nüks eden iki olgudan biri de içeren 17 olguya eksizyon + kriyo +MMC tedavisi uygulandı.

Yorum: Yalnızca eksizyon ve eksizyon + kriyo yapılan Bowen tümörlerinde nüks görülürken, eksizyon + kriyo + MMC uygulananlarda nüks görülmedi.

Anahtar Kelimeler: Limbusun in situ karsinomu, Bowen hastalığı, kriyo tedavisi, Mitomycin-C

SUMMARY

Limbus in Situ Carcinomas (Bowen's Disease) and Their Management

Purpose: To search new methods of treatment in Ophthalmic Oncology against frequent recurrences for malign and in situ carcinomas

Methods and Materials: Patients were divided into 3 groups as only excision, excision+cryo, and excision+cryo+Mitomycin C (MMC) application. After conjunctival mass had been excised, -80° C cryo was applied following removing corneal infiltration with microsurgical scissors, Edgehead Crescent Knife (Visitec 581137) and scarificator. After excision

(*) Prof. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

(**) Uz. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

(***) Araş. Gör. Dr., İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Göz Hast. A.D.

♦ Çalışmamız 4-8 Ekim 2003'te İstanbul'da yapılan XXXVII. Ulusal Oftalmoloji Kongresinde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Murat Yolar, Ataköy 3. Kısım O - 4 Blok D: 7, 34710 İstanbul
Tel: (0212) 560 40 93 - (0532) 295 20 91 Fax: (0212) 586 15 74

Mecmuaya Geliş Tarihi: 22.06.2004
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 02.05.2005
Kabul Tarihi: 23.05.2005

and cryo application, 0.02% Mitomycin C was applied for 3 minutes intraoperatively in 4 patients and washed with lactated Ringer solution. Postoperatively, 0.02% Mitomycin was instilled four times a day for one week.

Results: 37 eyes of 35 patients with the diagnosis of Bowen's disease, 19 women and 16 men, were operated in the Ocular Oncology Section of İstanbul University Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Ophthalmology. Mean age was 64,29±12,11. Only excision of the tumor was applied to 5 patients; excision+cryo was applied to 15 eyes of 13 patients, excision+cryo+Mitomycin C 0.02% was applied to 17 patients, one of which was among excision group and the others who hasn't been operated previously, but infiltrated the whole cornea.

Conclusion: Recurrence occurred in the groups of excision and in the excision+cryo while there was no recurrence in excision+cryo+MMC group.

Key Words: Limbus in situ carcinomas, Bowen's disease, cryotherapy, Mitomycin C

GİRİŞ

Konjonktivanın başlıca primer malign tümörleri skuamöz (yassı epitel) hücreli karsinomları ve melanomlarıdır. Skuamöz hücre neoplazisi, lokalize, minimal agresif, epitel yüzeyine ait bir lezyon halinde veya bazal membranı geçip alttaki stromayı etkileyen daha agresif bir tümör şeklinde kendini gösterir. Sadece epitel tabakasında olan şekilde metastaz yapma potansiyeli yoktur; bazal membranı geçen daha yaygın olan şekilde ise konjonktivanın lenfatik kanallarına geçme ve bazen de bölgesel lenf bezlerine metastaz yapma potansiyeli bulunur (1,2). Lokalize ve epitel ile sınırlı olan tipinin günümüzde kabul edilen ismi "konjonktivanın intraepitelyal neoplazisidir (KİN)". Anormal hücresel çoğalma yalnızca epitelin bir kısmını etkilerse, daha önce "displazi" denilen, "orta şiddette KİN" adını alır; tam kat epiteli etkilerse, daha önceleri "karsinoma in situ" denilen, "şiddetli KİN" tipine döner. Bunlar histopatolojik tanımlamalardır; orta ve şiddetli KİN arasında klinik olarak ayırım yapılamaz ve ikisi de KİN başlığı altında değerlendirilir (3). Biz bu yazımızda konjonktiva bazal membranını geçmemiş, fakat tam kat epiteli etkilemiş, konjonktivanın intraepitelyal neoplazisine: in situ karsinom veya Bowen hastalığı adını vereceğiz.

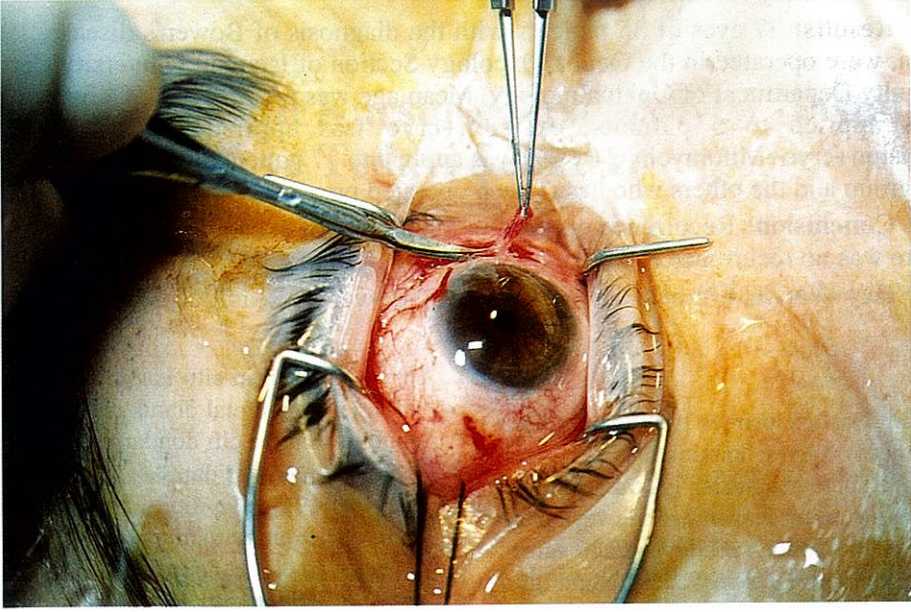
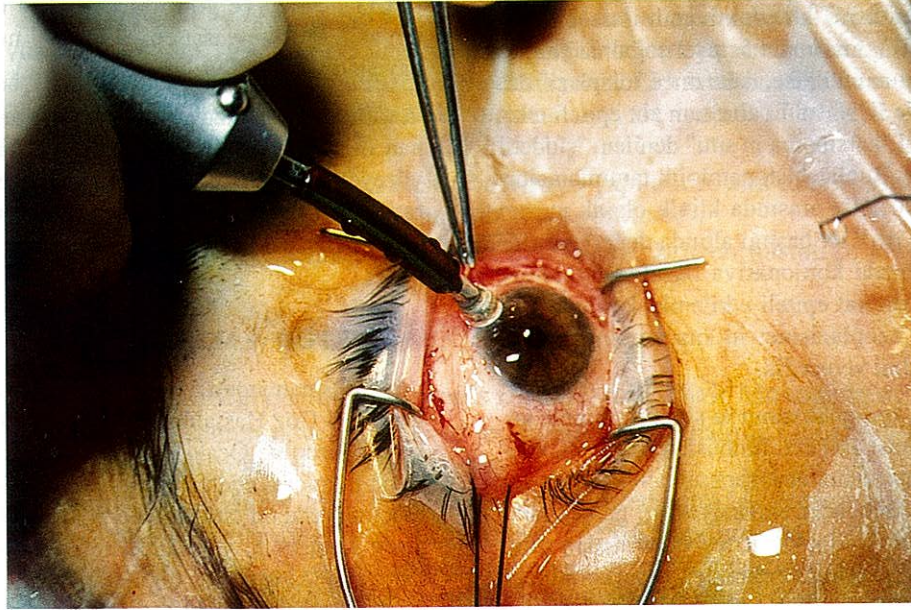
Klinik olarak, konjonktivanın in-situ karsinomu, genellikle kapaklar arası aralıkta, limbustan başlayan, konjonktiva ve korneayı tutan, etsi, sapsız, sabit, çok az kabarık lezyonlardır. Sekonder enfeksiyonları gerçek tanıyı gizleyerek atipik konjonktivit teşhisine neden olur. Sıklıkla lezyonun üzerinde sekonder hiperkeratozise bağlı beyaz bir plak (lökoplaki) gelişir. Kornea epiteline doğru yürürse damarlı veya damarsız olabilen, gri renkte yüzeysel bir opasite şeklinde görülür. Bu yüzeysel kornea tutulumunun bazal membranı ve Bowman membranını geçip, kornea stromasını tutması ise nadir görülen bir olaydır. Histopatolojik olarak epitelin tüm katları normal maturasyonu tamamlanmamış anaplastik hücrelerle yer değiştirmiştir (1,2).

Limbusun in situ karsinomlarının tedavisi, cerrahi yolla lezyonun total olarak çıkartılması, yüzeysel keratektomi ve çift dondurma-çözme yöntemiyle uygulanabilir (4,5). Diğer tedavi yöntemleri radyasyon (6-8) ve dinitroklorobenzen ile immunoterapidir (9). Son zamanlarda, özellikle tedaviye dirençli tekrarlayan olgularda topikal Mitomycin C ve 5-fluorouracil ile kemoterapi uygulamaları başlamıştır (10,11). MMC; DNA sentezini inhibe eden etkili bir antimetabolittir. Araştırmacılar topikal kemoterapinin konjonktivanın primer akkiz melanozisi (PAM) ve PAM den gelişen erken in situ melanomada da etkili olduğu bildirilmiştir (10,11). Shields'e göre, MMC PAM tedavisinde etkili olmakla birlikte yassı epitel hücreli neoplazmaların tedavisinde daha başarılıdır (2).

Bu çalışmamızda limbusun in situ karsinomu bulunan olgularımızda uyguladığımız kitlenin eksizyonu + yüzeysel keratektomi + kriyo tedavisi ve topikal postoperatif MMC uygulamalarını içeren tedavi kombinasyonu sunulmaktadır.

METOD ve MATERYAL

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Oftalmik Onkoloji Birimine Ocak 1998 ile Ekim 2004 tarihleri arasında müracaat ederek konjonktivanın - korneanın in-situ karsinomu ön tanısıyla cerrahi uygulanan veya eksizyonu sonucunda yapılan histopatolojik tetkikte in-situ karsinom tespit edilen olgular çalışma kapsamına alındı. Sonuçlar retrospektif ve prospektif olarak değerlendirildi. Yalnızca kitle eksizyonu yapılan olgular grup I de, kitle eksizyonu + kriyo tedavisi yapılan olgular grup II de, kitle eksizyonu + kriyo tedavisi + cerrahi sırasında ve sonrasında topikal MMC uygulanan olgular grup III olarak sınıflandırıldı. Limbus ve konjonktivadaki kitlenin çıkartılması yanında, kornea tutulumunun da bulunduğu olgularda yüzeysel keratektomi yapıp, diatermi ile

Resim 1. Limbus, kornea ve konjonktivadaki kitle eksizyonu ve yüzeysel keratektomi*Resim 2A. Kriyo probu ile korneanın -80°C ye dondurulması*

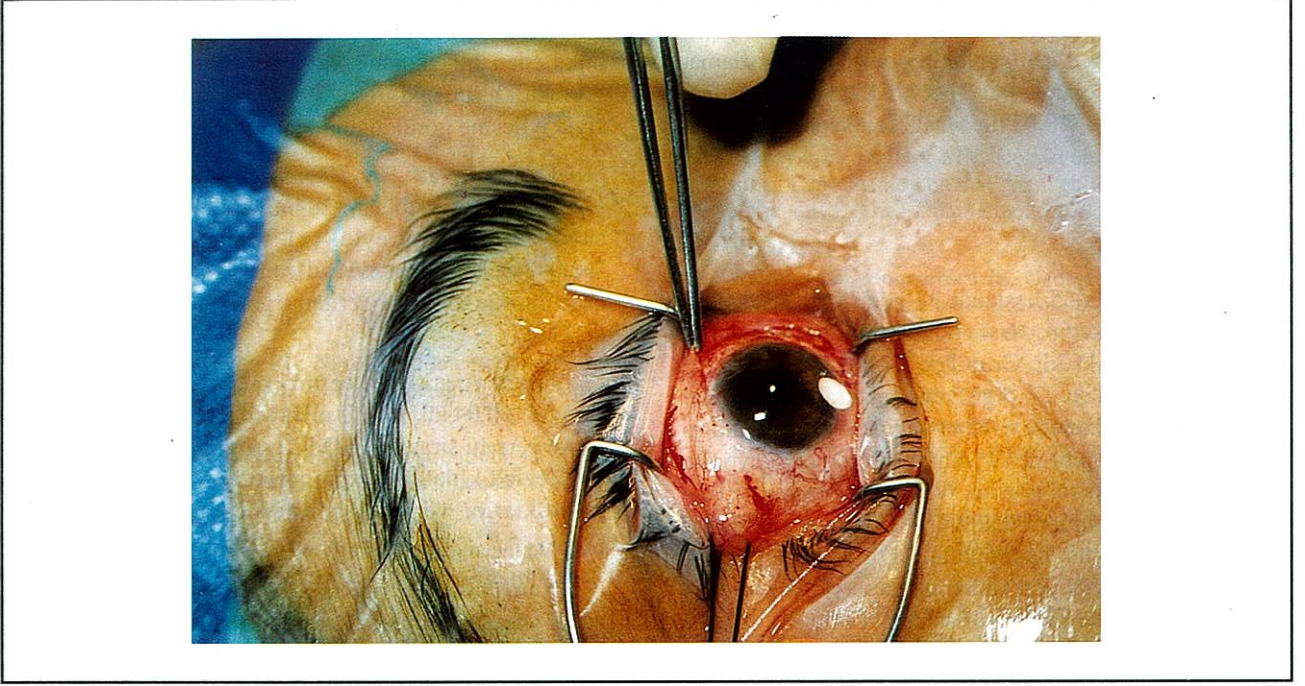
koterizasyon sağlandı. Cerrahi sırasında Edgehead Crescent Knife (Visitec" 581137), mikrosürürji makası ve skarifikatör kullanıldı (Resim 1).

Kornea kitleleri genellikle damarsız olmakla birlikte, bütün korneayı tutan ve bol damar içeren 4 olguda

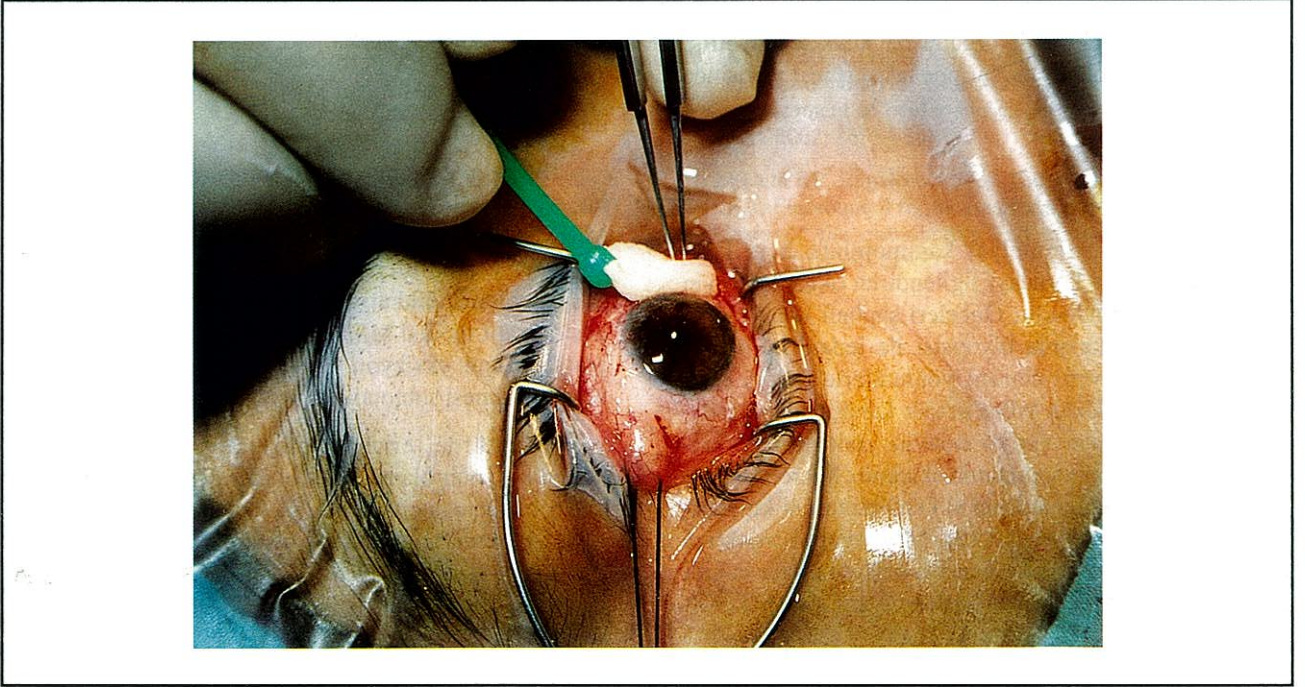
eksizyon + keratektomi ile beraber korneadaki damar köklerine de diatermi uygulandı (Resim 1).

Grup II'deki olgulara, eksizyonu takiben konjonktiva cerrahi sınırlarına, episklara ve korneaya azot oksid (N_2O) ile $-80^{\circ}C$ de dondurulmuş kriyo tedavisi çift

Resim 2B. Kriyo probu çekildikten sonra korneada buz kalması



Resim 3. Mitomycin C solüsyonu emdirilmiş süngerin cerrahi açıklıkta 3 dakika bekletilmesi



dondurma-çözme yöntemiyle uygulandı (Resim 2A ve 2B).

Grup III'teki olgulara, eksizyon+yüzeysel keratektomi ve kriyo tedavisi uygulandıktan sonra %0,02'lik MMC (Mitomycin C Kyowa®, Onko) solüsyonu emdi-

rilmiş steril cerrahi sünger kornea, limbus ve sklera açıklığında 3 dakika süreyle bekletildi (Resim 4). Süre sonunda sünger alınarak dokular en az 200 cc. İzolayt solüsyon ile yıkandı. İşlemin sonunda konjonktiva kesi yerlerinden ucuca getirilerek sütüre edildi ve subkon-

jonktival Gentamisin + Onadron amp. enjekte edildi. Yüzeysel keratektomi yapılmış kornea erozyonu üzerine antibiyotikli pomad sürülerek opere göz rondel ile kapatıldı. Cerrahi sonrası dönemde antibiyotik ve antienflamatuvar damlalara ek olarak, postoperatif 1.nci günden itibaren 1 hafta süreyle %0,02'lik MMC solüsyonu 4x1 damlatıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda 35 hastanın 37 gözü yer almaktadır. 35 olgunun 19'u kadın, 16'sı erkekti. Olguların yaş ortalaması 64,29±12,11 idi. Grup I'de 5 olgu, Grup II'de 13 olgu ve Grup III'de 17 olgu yer almaktaydı. Hastalar cerrahi sonrası dönemde 6-48 ay takip edildiler. Tümörlerin boyutları 2 mm. ile 20 mm. arasında değişiyordu. 20'si sağ göz, 17'si sol göz idi. Neoplazik oluşumlar limbusta 24 gözde temporal kadranda 13 gözde nazal kadranda olup alt ve üst kadrana doğru yayılım gösteriyordu. 4'ü korneanın yarı kadranı kaplayacak şekilde 8 gözde korneaya progresyon mevcuttu. Takipler sırasında sadece eksizyon yapılan grupta yer alan olgulardan 2'sinde ilk tümör yerinde nüks görüldü ve bunlardan birine eksizyon+kriyo tedavisi+cerrahi sırasında lokal ve cerrahi sonrası topikal MMC uygulaması yaptığımız Grup III'e alındı. Takip süresince eksizyon+kriyo uyguladığımız Grup II'deki bir olguda da nüks tespit ettik. Grup III'teki hastaların hiç birinde takip süresi içerisinde nükse rastlanılmadı.

TARTIŞMA

Limbusun intraepitelyal karsinomları; hem konjonktivayı hem de korneayı ilgilendiren oküler yüzeyin malign tümörlerindedir. Önceleri şüpheli konjonktiva lezyonları basit kazıma biyopsisi ile tedavi edilirken, son zamanlarda yeni cerrahi yöntemlerle tedavi edilmektedir (3,12). Uzun yıllar in-situ karsinomların tedavisi olarak eksizyon +kriyo tedavisi yöntemi uygulanmıştır (13,14). Son zamanlarda skuamöz hücreli displazilerde ve neoplazilerde topikal kemoterapinin kullanılması önem kazanmıştır (10,15). MMC yine konjonktiva tümörlerinden PAM'da ve bundan gelişen erken in-situ melanomda da kullanılmaya başlanmıştır (16).

Konjonktiva skuamöz hücre neoplazmalarında topikal interferon alfa-2b tedavisi ile de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (17).

Yamamoto ve ark.ları MMC'ye dirençli konjonktiva intraepitelyal neoplazilerinde 5-fluorouracil uygulaması ve MMC'den daha iyi ve MMC'ye additif etki yaptığı yorumunu yapmışlardır (11).

Siganos ve ark.ları, skuamöz hücreli Ca'lı, in-situ karsinomali, displazi ve aktinik keratozlu toplam 8 olguya cerrahi sırasında MMC uyguladıklarını, 5 ay sonra nüks eden bir skuamöz hücreli Ca olgusu hariç nüks görmediklerini; bu olguya da topikal MMC başlanmasıyla iyileşme görüldüğünü belirtmişlerdir (18).

Daniell ve ark.ları, 17 si nüks etmiş, 3'ü ise cerrahiye kabul etmeyen toplam 20 intraepitelyal neoplazi olgusuna bir hafta süreyle 4x1 topikal %0,02'lik veya %0,04'lük MMC damla kullanmışlar ve komplikasyonlarla birlikte tümörde gerileme gördüklerini bildirmişlerdir (19).

Kemp ve ark.'ları, cerrahi öncesi 11 olguya 2 hafta süreyle %0,04'lük MMC solüsyonundan 4x1 damlatmışlar ve cerrahi sırasında MMC uyguladıkları olguların birine rezidü kitle eksizyonu, birine de kriyo tedavisi uyguladıklarını ve nüks görmediklerini bildirmişlerdir (20).

Yamamoto ve ark.ları, MMC'ye dirençli limbal kök hücre yetmezliği olan intraepidermal neoplazili olgularına topikal 5-FU uygulamışlar ve sonuçların daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (11).

Yeats ve ark.ları, kitle eksizyonu ile birlikte veya eksizyon yapmadan 7 ay süreyle 2 ile 4 günlük periyodlar halinde günde 4x1 topikal 5-FU uygulamışlar, 7 olgunun üçünde nüks görmüşler, bunlardan ikisini tekrar 5-FU ile, birini de topikal MMC ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir (21).

Biz de olgularımızın bir kısmına total kitle eksizyonu + yüzeysel keratektomi + cerrahi sırasında lokal MMC + cerrahi sonrası topikal MMC uyguladık; bu kombinasyon da literatürde belirtilen en yoğun kombinasyon olarak dikkatimizi çekti. Peroperatif lokal ve postoperatif topikal MMC uyguladığımız olgularda nüks görülmezken eksizyon ve kriyo uygulanan olgularda nüks görülmesi subtotal eksizyona bağlanmıştır.

Literatürde, erken postoperatif dönemde MMC komplikasyonu olarak hafif oküler ağrı, fotofobi, lakrimasyon, yabancı cisim hissi ve konjonktivada orta derecede hiperemi, punktat keratopati gibi komplikasyonlar bildirilmişse de bunların geçici olduğu belirtilmiştir (1,2). Bizim olgularımızda MMC'ye bağlı bir komplikasyona rastlanılmadı.

Sonuç olarak; oküler yüzey tümörlerinde geniş bir eksizyondan sonra kriyo tedavisi, cerrahi sırasında lokal MMC uygulaması ve cerrahi sonrası topikal MMC damlatılması gibi yoğun bir tedavi uygulanabilir.

KAYNAKLAR

1. Yanoff M, Fine BS: Ocular Pathology. 5th. ed. Philadelphia, Mosby, 2002, pp 233-235.
2. Shields JA: Recent developments in Ocular Oncology. In: Wilson RP (ed.). Year Book of Ophthalmology. St.Louis, Mosby, 2000; 257-261
3. Shields JA, Shields CL: Atlas of Eyelid and conjunctival tumors. Philadelphia, Lippincott Williams (Wilkins, 1999.
4. Fraunfelder FT, Wingfield D: Management of intraepithelial conjunctival tumors and squamous cell carcinomas. Am J Ophthalmol 1983;95:359-363
5. Divine RD, Anderson RL: Nitrous oxide cryotherapy for intraepithelial epithelioma of the conjunctiva. Arch Ophthalmol 1983;101:782-786
6. Elkon D, Constable WC: The use of strontium-90 in the treatment of carcinoma in situ of the conjunctiva. Am J Ophthalmol. 1979;87:84-86
7. Lommatzsch P: Beta-ray treatment of malignant epithelial tumors of the conjunctiva. Am J Ophthalmol. 1976;81:198-206
8. Goldberg JR, Becker SC, Rosenbaum HD: Gamma radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the limbus. Am J Ophthalmol 1963; 55: 811-815
9. Ferry AP, Meltzer MA, Taub RN: Immunotherapy with dinitrochlorobenzene for recurrent squamous cell carcinoma of conjunctiva. Trans Am Ophthalmol Soc 1976; 74: 154-171
10. Frucht-Perry J, Rozenman Y: Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. Am J Ophthalmol 1994; 117: 164-168
11. Yamamoto N, Ohmura T, Suzuki H, Shirasawa H: Successful treatment with 5-fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to MMC Ophthalmology 2002 Feb; 109(2):249-59.
12. Shields JA, Shields CL, De Potter P: Surgical approach to conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. Arch. Ophthalmol. 1997; 115:808-815
13. Yılmaz A, Uğurlu Ş, Yurdakul NS, Maden A: Konjonktivanın intraepitelyal ve invaziv skvamöz hücreli neoplazileri. T Oft Gaz. 2003; 33: 11-15
14. Peksayar G, Soyuturk MK, Demiryont M: Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva. Am J Ophthalmol. 1989 Apr15;107(4):337-40
15. Wilson MW, Hungerford JL, George SM, et al: Topical Mitomycin-C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. Am J Ophthalmol. 1997; 124: 303-311
16. Finger PT, Czechowska G, Liarikos S: Topical Mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and primary acquired melanosis with atypia. Br J Ophthalmol. 1998; 82: 476-479
17. Vann RR, Karp CL: Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. Ophthalmology. 1999;106:91-97
18. Siganos CS, Kozobolis VP, Christodoulakis EV: The intraoperative use of MMC in excision of ocular surface neoplasia with or without limbal autograft transplantation. Cornea 2002; 21:12-16.
19. Daniell M, Maini R, Tole D: Use of MMC in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. Clin Experiment Ophthalmol. 2002; 30: 94-98.
20. Kemp EG, Harnett AN, Chatter S: Preoperative topical and intraoperative local MMC adjuvant therapy in the management of ocular surface neoplasias. Br J Ophthalmol. 2002; 86: 31-34
21. Yeatts RP, Engelbrecht NE, Curry CD, Ford JG, Walter KA: Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. Ophthalmology. 2000;107:2190-2195.