

Konjonktival İntraepitelyal Neoplazi Tedavisinde Cerrahi Eksizyon ile Birlikte Mitomisin-C Uygulamasının Sonuçları

Kuddusi Erkiş (*), Abdullah Özkırış (**), Ayşe Öner (***), Ziya Alp Köse (***), Berrin Karaman (***), Hakkı Doğan (****)

ÖZET

Amaç: Konjonktival intraepitelyal neoplazi (KİN) tedavisinde cerrahi eksizyon ile birlikte Mitomisin-C (MMC) uygulamasının sonuçlarının değerlendirilmesi.

Metod: Yaş ortalaması 63.61±15.66 yıl olan 13 hastanın 13 konjonktival intraepitelyal neoplazili gözüne geniş cerrahi eksizyon ile birlikte Mitomisin-C uygulandı.

Bulgular: Cerrahi tekniğe bağlı olarak hiçbir komplikasyon gözlenmedi. Ortalama 24.84 aylık takip sonunda 1 gözde nüks saptandı.

Sonuç: Konjonktival intraepitelyal neoplazi tedavisinde cerrahi eksizyon ile birlikte Mitomisin-C uygulamasının güvenilir ve etkili bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Konjonktival intraepitelyal neoplazi, cerrahi eksizyon, Mitomisin-C.

SUMMARY

The Results of Surgical Excision Combined With Mitomycin-C Application in the Treatment of Conjunctival Intraepitelial Neoplasia

Purpose: To evaluate the results of surgical excision combined with Mitomycin-C application in the treatment of conjunctival intraepitelial neoplasia.

Methods: Large surgical excision combined with Mitomycin-C application was performed in 13 eyes with conjunctival intraepitelial neoplasia of 13 patients with a mean age 63.61±15.66 years.

Results: No complications were observed due to surgical technique. Recurrence was observed in one eye at the end of follow-up of 24.84 months.

Conclusion: We think that surgical excision combined with Mitomycin-C application is a safe and effective method in the treatment of conjunctival intraepitelial neoplasia.

Key Words: Conjunctival intraepitelial neoplasia, surgical excision, Mitomycin-C.

GİRİŞ

Konjonktival intraepitelyal neoplazi, normal popülasyonda yüzbinde 1-2 sıklıkta görülen rahatsızlık, yabancı cisim hissi, kozmetik bozukluk ve ileri dönemler-

de görme azalması gibi şikayetlere neden olabilen konjonktivanın nadir bir hastalığıdır (1,2). Patolojik olarak epitel, tam kalınlıkta atipik pleomorfik epitel hücreleri ile yer değiştirmiştir. (3). İlk olarak Bowen tarafından

(*) Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
(**) Uzm. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
(***) Araşt. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
(****) Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi ABD Başkanı

Mecmuaya Geliş Tarihi: 13.09.2001
Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 28.02.2002
Kabul Tarihi: 18.06.2002

tarif edildiğinden bu isimle anılmakla beraber bu patoloji için karsinoma insitu, epitelial displazi ve intraepitelial epiteliyoma gibi terimler de kullanılmıştır (4).

Konjonktival intraepitelial neoplazinin en güvenilir tedavi yöntemi cerrahidir. Bununla birlikte krioterapi, ışın tedavisi ve kemoterapi gibi yöntemler de uygulanmaktadır (5).

Bu çalışmada, histopatolojik olarak konjonktival intraepitelial neoplazi tanısı konan olguların tedavisinde cerrahi eksizyon ile birlikte Mitomisin-C uygulamasının sonuçları ve tedavi sonrası nüks oranları araştırılmıştır.

MATERYAL-METOD

Eylül 1994- Haziran 2001 tarihleri arasında Erciyes Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları A.B.D. polikliniğine başvuran, histopatolojik olarak konjonktival intraepitelial neoplazi tanısı konan 13 hastanın 13 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların 5'i kadın, 8'i erkek olup yaşları 36-90 (ort: 63.61 ± 15.66 yıl) arasında değişmekte idi. KİN, olguların 7'inde sol gözde (%53,84), 6'ında ise sağ gözde idi (%46,16) (Tablo 1). KİN cerrahi öncesi boyutları 4-15 mm (ort: 9.66 mm) arasında değişmekte idi.

Tablo 1. Olgularımızın genel özellikleri

Göz sayısı (n)	Cinsiyet	Yaş	KİN dağılımı
13 göz (13 hasta)	5 kadın 8 erkek	36-90 arası (ort: 63.61 ± 15.66 yıl)	7 sol göz 6 sağ göz

Olguların tüm ameliyatları aynı cerrah tarafından yapıldı (H.D). Topikal anestezi uygulamasını takiben kitlenin bulunduğu konjonktiva altına lokal anestezi verildi. Kitle, sağlam konjonktivadan 5-6 mm içerecek şekilde eksize edildi. Konjonktivanın episkleraya yapışık olduğu alanlarda yüzeysel veya derin sklerektomi, kornea epiteli tutulan bölgelerde ise yüzeysel keratektomi yapıldı (Resim 1). Kitle eksizyonu yapılan bölge

%0.02'lik MMC ile, 4 dakika sonra da 30 cc serum fizyolojik ile yıkandı. O bölgedeki sklera açık bırakıldı. Antibiyotikli pomad sürülerek göz kapatıldı.

Ameliyat sonrası %0.02'lik MMC 4x1, antibiyotikli göz damlası 4x1, antibiyotikli pomad 2x1 olacak şekilde 2 hafta süre ile tedaviye devam edildi. Olgular postoperatif 7.,15.,30. günlerde ve daha sonra 3 ayda bir olacak şekilde kontrol edildi.

BULGULAR

Ameliyat esnasında hiçbir hastada komplikasyon gelişmez iken ameliyat sonrası da hiçbir gözde yara yeri enfeksiyonu oluşmadı. Bazı hastalarda ameliyat sonrası beliren ağrı şikayeti sistemik analjeziklerle giderildi.

Ameliyat sonrası hastaların ortalama takip süresi 24,84 ay idi (3 ay-83 ay arası). Takip süresi boyunca bir gözde (%7.69) nüks saptanırken bir gözde (%7.69) tenon granülomu gelişti. Bir gözde MMC kullanımına bağlı gelişen korneal incelleme medikal tedavi sonrası iyileşti.

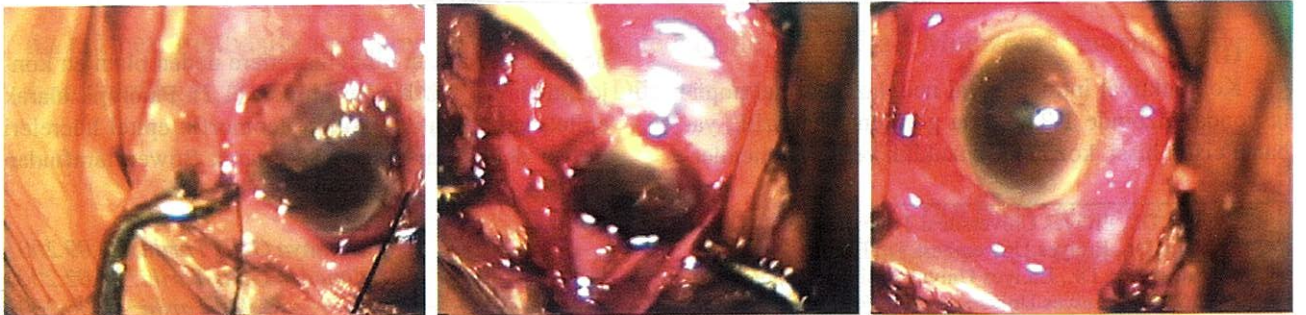
Ameliyat öncesi görme keskinliği 3 gözde (%23.07) 8/10 üstü, 7 gözde (%53.84) 5/10-8/10 arası, 2 gözde (%15.38) 1/10-5/10 arası, 1 gözde (%7.69) 1/10'un altında idi. Ameliyat sonrası hiçbir gözde görme azalması olmadı. 3 gözde (%23.07) görme 8/10'un üstünde, 8 gözde (%61.53) görme 5/10-8/10 arası, 1 gözde (%7.69) 1/10-5/10 arası ve 1 gözde (%7.69) 1/10'un altında idi (Grafik 1). Üç gözde görme artışı saptandı.

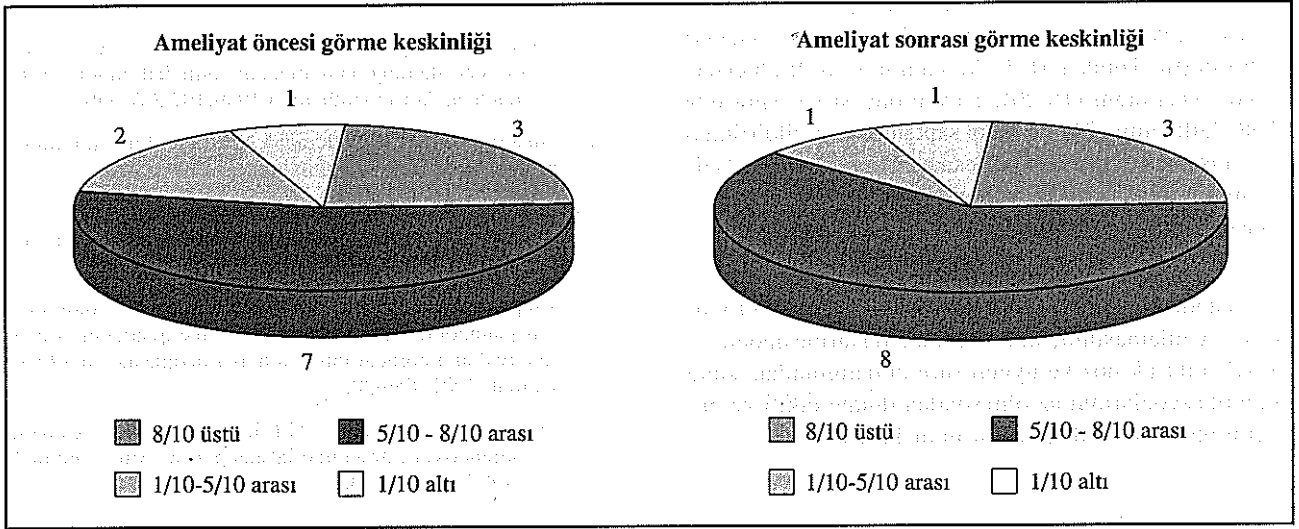
TARTIŞMA

Konjonktival intraepitelial neoplazi, özellikle yaşlılarda ve beyaz ırkta daha sık görülmektedir (6). Olgularımızda KİN tanısı konan olguların en genci 36, en yaşlısı 90 yaşında olup yaş ortalaması 63.61 ± 15.66 yıl idi.

Bu patolojinin nedeni hala kesin olarak bilinmemektedir. Lezyonların özellikle interpalpebral aralıkta

Resim 1. Konjonktival epitelial neoplazili bir olgumuzun ameliyat öncesi, ameliyat esnası ve sonrası görünümü



Grafik 1. Olguların ameliyat öncesi ve sonrası görme keskinliği

yer alması, iritasyon etyolojisini desteklemektedir. Bununla birlikte UV-B ışınlarının, Human Papilloma Virüsünün (HPV), Herpes Simplex Virüs tip-1(HSV-1)'in, toz, rüzgar, arsenik, petrol ürünleri gibi etmenlerin, oküler yüzey travmalarının ve A vitamini yetersizliğinin neden olabileceği bildirilmiştir (7). Bu nedenler arasında hastalarımızın çoğu kırsal kesimde yaşadıklarından dolayı, UV, rüzgar ve minör oküler yüzey travmalarının etken olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu lezyonların genellikle tek taraflı ve tek odaklı olduğu bilinmesi yanı sıra (6), çok odaklı olabileceği de bildirilmiştir (8). Olgularımızda ise tüm lezyonlar tek taraflı ve tek odaklı idi.

KİN'in tedavisinde en güvenilir yöntem geniş lokal cerrahi eksizyondur. Eksizyon sağlam konjunktivayı en az 2-3 mm içerecek şekilde olmalıdır (9). Bu tedaviden sonra literatürde %20-40 arasında belirtilen nüks oranlarının cerrahi sınırlarda tümör hücreleri varlığına bağlı olduğu, nüksün genellikle 6 ay-2 yıl arasında ve özellikle reoperasyonlardan sonra geliştiği bildirilmiştir (2,7). Biz de tüm olgularımızda geniş cerrahi eksizyon (sağlam konjunktivadadan 5-6 mm içerecek şekilde) uyguladık ve olguların takip süresini uzun tuttuk (ort: 24,84 ay).

Nüks oranını düşürmek amacı ile birtakım yöntemler denenmiştir. Bunlar arasında yer alan krioterapi derin ve yüzeysel tümörleri cerrahi eksizyon gerektirmeden tedavi edebilir. Bazı yazarlar ise cerrahi eksizyon ile krioterapi kombinasyonunun nüks oranını %8-10'a kadar düşürdüğünü, ancak krioterapinin oküler hipotoni, iritis, lokalize iris atrofisi, limbus ve siliyer cismin aşırı donması gibi komplikasyonlara yol açabileceğini bildirmişlerdir (10,11).

Diğer bir yöntem de Beta radyasyon uygulamasıdır. Bu amaçla özellikle Str-90 kullanılmakta olup nüks oranlarının %0-20 arasında olduğu, ancak sklera nekrozu, sklerokeratit, kornea ülseri, sekonder glokom, iritis ve katarakt gibi komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmiştir (12).

Bazı yazarlar cerrahi sonrası MMC kullanımının nüks oranını azalttığını ve MMC'e bağlı komplikasyonların ciddi boyutlarda olmadığını belirtmişlerdir (13-15). Biz de çalışmamızda geniş cerrahi eksizyon sonrası MMC'i ameliyat esnasında irrigasyon, ameliyat sonrası ise 2 hafta damla şeklinde kullandık. Ameliyat öncesi ve esnasında MMC kullanımı şu ana tek bir çalışmada (21) bildirilmiş olup ameliyat esnasında ve sonrasında MMC kullanımı ile ilgili çalışma sunulmamıştır. Yaptığımız bu uygulama ile 24,84 aylık takip sonunda sadece bir gözde (%7,69) nüks gözledik. Oysa sadece cerrahi eksizyon ile nüks oranları %20-40 arasında bildirilmiştir (7).

Bilindiği üzere MMC, S. Caespitosis'tan elde edilen antibiyotik ve antineoplastik etkisi olan bir ajandır. DNA, RNA ve protein sentezini inhibe ettiği gibi fibroblastlar üzerine antiproliferatif etki de yapar (16). Düşük doz ve uygun süre kullanılması durumunda ciddi komplikasyonlar görülmemektedir. Bununla birlikte Mitomisin-C uygulamasını takiben geç dönemde üveit, katarakt, glokom, yara iyileşmesinde gecikme, skleral incelme, kornea perforasyonu ve pseudomonas enfeksiyonu gibi komplikasyonlar da bildirildiğinden bu durumlar gözönünde bulundurulmalıdır (17). Çalışmamızda MMC kullanımına bağlı ciddi komplikasyon gelişmedi. Bir gözde (%7,69) korneal incelme, iki gözde de konjunktival (%15,39) hiperemi saptandı, bunlar da medikal tedavi sonrası düzeldi.

KİN tedavisinde MMC kullanımı, topikal damla tarzında, cerrahi öncesi ve esnasında topikal ve cerrahi sonrası topikal damla şeklinde kullanılmış ve sonuçlar bildirilmiştir. Topikal MMC kullanımı ile %20-25 civarlarında nüks oranı (18-20), cerrahi öncesi ve esnasında MMC kullanımı (21) ile nüks saptanmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise cerrahi esnasında ve sonrası 2 hafta süre ile topikal MMC kullanılmış olup sadece bir olguda (%7.69) nüks izlenmiştir.

Sonuç olarak, konjonktival intraepitelyal neoplazi tedavisinde geniş cerrahi eksizyon ile birlikte Mitomisin-C uygulamasının, nüks oranını düşürmesinden ve MMC'in düşük doz ve uygun süre kullanımından sonra komplikasyonlarının az olmasından dolayı etkili ve güvenilir bir metod olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Sanders N, Bedotto C: Bowen's disease. *Am J Ophthalmol* 1972;74:688-93.
- Dürük K, Günalp İ, Çiftçi Ö, Akbaş F: Konjonktival intraepitelyal neoplazi (Bowen hastalığı): 162 olguda klinik ve tedavi sonuçları. XXVII. Ulusal Oftalmoloji Kongre Kitabı, 1993;844-47.
- Waring G, Roth AM, Ekins MB: Clinical and pathologic description of 17 cases of corneal IEN. *Am J Ophthalmol* 1984;97:547-59
- Robertson MC: Corneal epithelial dysplasia. *Am J Ophthalmol* 1984;16:475-79.
- Fraunfelder FT, Wingfield D: Management of epithelial conjunctival tumors and squamous cell carcinomas. *Am J Ophthalmol* 1983;95:359-63.
- Lee GA, Hirst LW: Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39:429-50.
- Erie JC, Campbell RJ, Liergang TJ: Conjunctival and corneal IEN and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986;63:176-83.
- Lederman M: Radiotherapy in eye disease. In: *Textbook of Radiotherapy*. WB Saunders Company Philadelphia, 1980:509-26.
- Freedman J, Rohm G: Surgical management and histopathology of invasive tumors of the cornea. *Br J Ophthalmol* 1979;63:632-35.
- Peksayar G, Soytürk MK, Demiryont M: Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1989;107:337-349.
- Günalp İ, Bardak H, Yalçındağ N: Konjonktivanın intraepitelyal neoplazisi. *MN Oftalmoloji* 1999;6:248-54.
- Cerezo L, et al: Conjunctival intraepitelyal and invasive squamous cell carcinomas treated with Str-90. *Radiotherapy and Oncology* 1990;6:191-97.
- Joseph A, Sabri K, Dua HS: Surgical excision, autolimb transplantation, and mitomycin C in the treatment of conjunctival and corneal intraepitelyal neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2001 ;85:630.
- Grossniklaus HE, Aaberg TM Sr: Mitomycin C treatment of conjunctival intraepitelyal neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:381-83.
- Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, Sutphin JE, Pe'er J, Savir H, Holland EJ, Meisler DM, Foster JA, Folberg R, Rozenman Y: Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepitelyal neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* 1997;104:2085-93.
- Yamamoto T, Varani J, Soong HK, Lichter PR: Effect of 5-fluorouracil and mitomycin-c on cultured rabbit subconjunctival fibroblasts. *Ophthalmology* 1990;97:1204-10.
- Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, et al: Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99:1647-54.
- Daniell M, Maini R, Tole D: Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepitelyal neoplasia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30:94-98.
- Haas K, Ben-Dor D, Levartovsky S: Treatment of conjunctival corneal intraepitelyal neoplasia with topical mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1999;117:544-45.
- Rozenman Y, Frucht-Pery J: Treatment of conjunctival intraepitelyal neoplasia with topical drops of mitomycin C. *Cornea* 2000;19:1-6.
- Kemp EG, Harnett AN, Chatterjee S: Preoperative topical and intraoperative local mitomycin C adjuvant therapy in the management of ocular surface neoplasias. *Br J Ophthalmol* 2002;86:31-34.