



EDİTÖRE MEKTUP /LETTER TO THE EDITOR

Topikal mitomisin-C ile tedavi edilen korneal intraepitelyal neoplazi

Corneal intraepithelial neoplasia treated with topical mitomycin-C

Ayşe Sevgi Karadağ¹, Burak Bilgin², Nusret Özdemir³

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Turkey

²Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

³Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(3):755-758

Sayın Editör,

Kornea ve konjonktival intraepitelyal neoplazi, oküler yüzeyin limbus ve kornea epitelinde en sık görülen premalign lezyonudur¹. Korneanın herhangi bir bölgesinde görülebilmesine rağmen genellikle interpalpebral aralık ve limbus bölgesi daha sık tutulmaktadır². Korneal intarepitelyal neoplazinin oluşumunda yaş, UV ışın maruziyeti, virüsler (Human Papilloma virüs, Human immün defisit virüs) gibi bir çok etiyolojik faktör rol oynamaktadır. Tedavide kriyoterapinin eşlik ettiği lokal ekzisyonlar ve antineoplastik ajalarla desteklenen topikal kemoterapi kullanılmaktadır. Korneal ve konjonktival intraepitelyal neoplazilerde tek başına yapılan ekzisyon sonrası nüks oranları yüksektir. Bu nedenle kriyoterapi, redyoterapi ve kemoterapi gibi destekleyici tedaviler ekzisyon sonrası kullanılır. Kemoterapotik ajanlardan mitomisin-C (MMC) ve 5-Fluorourasil (5-FU) ekzisyon sonrası kullanıldığında nüks oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir³. Bu çalışmada, korneal intraepitelyal neoplazi ekzisyonu ve sonrasında MMC kullanılan ve 3 yıl takip edilen 2 olgu nedeniyle korneal intarepitelyal neoplazilerde tedavi seçenekleri ve etkinliği tartışılmıştır.

35 yaşında kadın hasta sağ gözünde görmede azalma, batma ve sulanma şikayetleri ile kliniğe başvurdu. Hasta görmede azalma ve diğer şikayetlerinin 2 aydır devam etmekte olduğunu ifade etti. Hastanın öyküsünden benzer şikayetlerle çeşitli göz kliniklerine başvurduğu ve farklı tanımlarla değişik tedaviler aldığı öğrenildi. Ayrıca en son tedavi olarak “uçuk” virüsünün neden olduğu bir hastalığı olduğu

söylenerek herpetik keratit tedavisi aldığı tespit edildi.

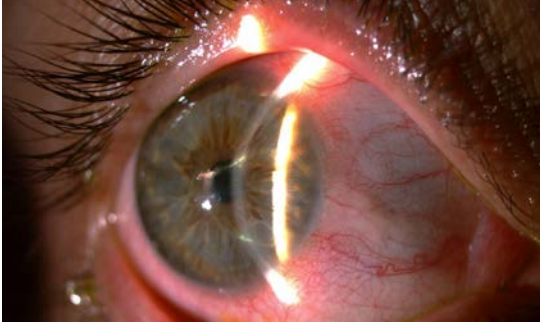
Yapılan oftalmolojik muayenesinde görmeler: Sağ gözde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 0,5 iken, sol gözde tam idi. Biyomikroskopik muayenede; sağ gözde kornea yüzeyinde nazaldan başlayan santrale uzanan yüzeyden kabarık epitelyal lezyon izlendi (Resim 1). Kornea floresan boya ile boyandığında boya göllenmediği görüldü (Resim 2). Herhangi bir konjonktival tutulum yoktu. Konjonktival fluoressein boyanma yoktu. Ön segment muayenesinde lezyonun stromaya kadar inmediği görüldü. Kornea ve limbusta neoaskularizasyon izlenmedi. Fundus muayenesi doğal olarak izlendi. Sol göz muayenesinde ön ve arka segment doğal olarak izlendi.

Bu klinik görünüm ile korneal intraepitelyal neoplazi olabileceği düşünülerek epitel debridmanı planlandı. Hasta bilgilendirilip olası komplikasyonlar anlatılıp onam formu imzalatıldı. Topikal anestezi proparacaine hydrochloride 0,5% (Alcaine, Alcon, ABD) ile sağlandı. Künt spatül bıçak ile kornea epitel debridmanı yapıldı. Debride edilen doku histopatolojik değerlendirme için patolojiye gönderildi. Tedavi sonrası topikal antibiyotik başlandı. Hastanın epitel iyileşmesi tamamlandıktan sonra postoperatif dördüncü günde mitomisin-C (%0,020) on günlük tedavi uygulandı.

Dokunun histopatolojik kesitlerinde hiperkeratoz, parakeratoz, bazaldan yüzeye kadar artan mitoz varlığı ve atipik mitoz görüldü. İminohistokimyasal olarak HPV negatif idi (resim 3). Hastanın 1. aydaki

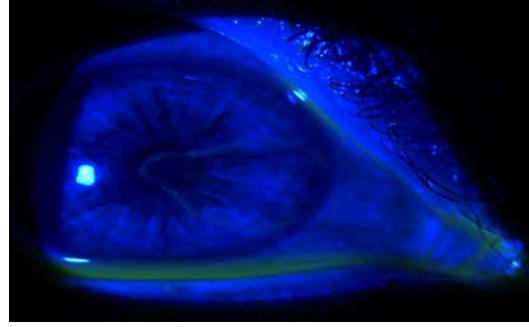
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burak Bilgin, Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey. E-mail: burbilgin@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 01.08.2017 Kabul tarihi/Accepted: 18.08.2017

muayenesinde sağ göz görme tama çıktı, korneada fluorescein boya tutulumu ve bulanıklık izlenmedi

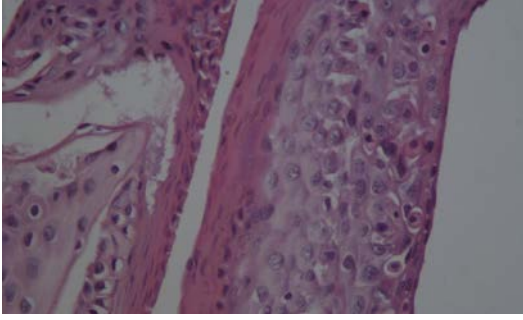


Resim 1.

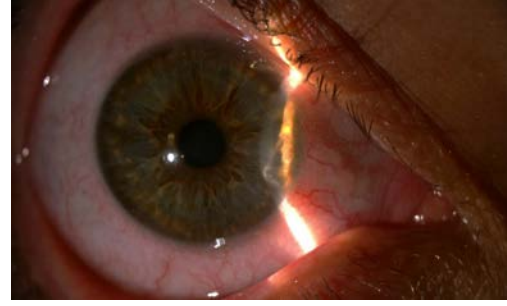
(Resim 4). 37 aylık takipte rekürrens izlenmedi.



Resim 2.



Resim 3.



Resim 4.

İkinci olgu olan 48 yaşında erkek hasta kliniğe sağ gözünde görmede azalma şikayeti ile başvurdu. Hasta görme azalmasının ve şikayetlerinin 4-5 aydan beri devam ettiğini ifade etti. Hastanın daha öncede bu şikayetlerle başvurduğu merkezlerde çeşitli tedaviler almasına rağmen düzelme olmadığı öğrenildi. Hastanın hikayesinde özellik izlenmedi.

Yapılan oftalmolojik muayenesinde, sağ gözde düzeltilmiş görme keskinliği 0,1 iken sol gözde tam düzeyindeydi. Biyomikroskopik muayenede, sağ gözde kornea yüzeyinde alt temporalden başlayan tüm kornea yüzeyine yayılan gri opak kalınlaşmış lezyon izlendi (Resim 5). Herhangi bir konjonktival tutulum yoktu. Konjonktivada floresein boyanma yoktu. Biyomikroskopik muayenesinde lezyonun stromaya kadar inmediği görüldü. Kornea ve limbusta neovaskülarizasyon izlenmedi. Sol göz ön segment ve fundus muayenesi doğal olarak değerlendirildi.

Bu klinik görünüm ile korneal intraepitelyal neoplazi düşünülerek korneal epitel debridmanı planlandı. Birinci olguda uygulanan aynı işlemler 2. olguya da

uygulandı. Debride edilen doku histopatolojik değerlendirme için patolojiye gönderildi. Dokunun histopatolojik incelenmesinde tam kat ağır displastik değişiklikler, sık ve atipik mitozlar izlendi (Resim 6). Aynı zamanda sıralanmada düzensizlik ve atipik nükleuslu hücreler görüldü (Resim 7). Hastaya postoperatif erken dönemde mitomisin (%0,020) on günlük tedavi başlandı.

Hastanın 1. aydaki muayenesinde sağ göz görme tamdı. Korneada boya tutulumu ve haze izlenmedi (Resim 7). 32 aylık takibinde rekürrens izlenmedi.

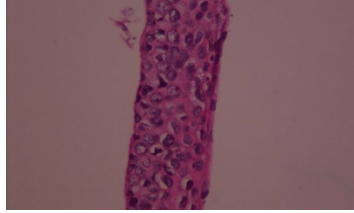
Kornea ve konjonktival intraepitelyal neoplaziler, oküler yüzeyi tutan, düşük malign potansiyeli olan yavaş progresyon gösteren bir tümör dokusu olmasına rağmen uygun tedavi edilmediğinde lokal invazyon ya da bölgesel lenf nodu metastazı yapabilme potansiyeline sahiptir⁴. Kriyoterapi ile kombine edilen lokal ekzisyon tedavisi sık kullanılan geleneksel bir yöntem olup nüks oranları fazladır. Nüks oranını belirleyen en önemli faktör cerrahi esnasında ekzisyon sınırının iyi belirlenmesidir. Diğer yandan geniş çaplı derin sınırları olan yaygın

bir eksizyon yapmak oldukça zordur⁵. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, nüks eden vakaların %50 sinde histopatolojik olarak rezidüel tümör hücreleri gösterilmiştir. Bu nedenle yüksek nüks oranı görülen

kornea ve konjonktival intraepitelyal neoplazilerin tedavisinde mitomisin-C (MMC) ve 5-Fluorourasil (5-FU), IFN α 2b gibi ek tedaviler kullanılmaktadır^{5,6}.



Resim 5.



Resim 6.



Resim 7.

Mitomisin-C, DNA sentezini inhibe eden bir alkilleyici ajandır. İlk kez Frucht-Pery ve Rozenman⁷, 1994'te korneal intraepitelyal neoplazilerde mitomisin kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirmişlerdir ve bu tarihten sonra da primer ve nüks konjonktival tümörlerde ilacın etkinliği ile ilgili daha geniş ve ayrıntılı çalışmalar devam etmiştir⁸⁻¹⁰. Mitomisin-C ayrıca konjonktiva malign tümörlerinde, melanositik tümörlerde, atipi ile seyreden primer akkiz melanozis olgularında kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir^{10,11}.

Bizim takip ettiğimiz iki olgumuzda, korneal intraepitelyal neoplazi tanısı konularak korneal debridman yapılan ve Mitomisin-C tedavisi uygulanan iki olgunun 3 yıllık takibinde herhangi bir nüks gözlenmemiştir. Mitomisin-C nin topikal kullanımı ile ilgili olarak, fotofobi, iritasyon, lakrimasyon, hiperemi, punktat epitelyal keratopati ve skleral incelme gibi komplikasyonlar bildirilmiştir¹². Bu nedenle olgularımızda yan etkileri azaltmak amacıyla %0.02'lik konsantrasyon kullanılmıştır. Hastalarda ciddi herhangi bir komplikasyon olmamakla beraber hafif düzeyde görülen yan etkiler (hiperemi gibi) ise tedavinin tamamlanmasıyla ortadan kaybolmuştur. Herhangi bir sekel gelişmemiştir. Kornea-konjonktiva intraepitelyal neoplazileri ve squamöz hücreli tümörlerinde ve kornea-konjonktiva intraepitelyal invaziv neoplazilerinde mitomisin-C ile ilgili başarılı sonuçların elde edildiğine dair az sayıda çalışmalar mevcuttur^{13,14}.

Sonuç olarak; Korneanın yineleme riski yüksek olan intraepitelyal neoplazilerinde, cerrahi eksizyon sonrası topikal mitomisin-C uygulaması, oldukça etkili, güvenilir ve yan etkileri kolay tolere edilebilen bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Nelson KD, McSoley JJ. Clinical findings and management of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Optometry*. 2011;82:15-21.
2. Prabhasawat P, Tarinvorakup P, Tesavibul N, Uiprasertkul M, Kosrirukvongs P, Booranapong W et al. Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea*. 2005;24(4): 443-8.
3. Giacconi JA, Karp CL. Current treatment options for conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia. *Ocul Surf*. 2003;1:66-73.
4. Kao AA, Galor A, Karp CL, Abdelaziz A, Feuer WJ, Dubovy SR. Clinicopathologic correlation of ocular surface squamous neoplasms at Bascom Palmer Eye Institute: 2001 to 2010. *Ophthalmology*. 2012;119:1773-6.
5. Anne Vollmar A, De La Torre D, Schmiededecke S. Use of interferon alpha b2 in treatment of corneal-conjunctival intraepithelial neoplasia. *Optometry*. 2009;80:299-300.
6. Saroj G. Corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia-A case report. *People's Journal Scientific Research*. 2010;3:31-2.
7. Frucht-Pery J, Rozenman Y. Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 1994;117:164-8.
8. Frucht-Pery J, Rozenman Y, Pe'er J. Topical mitomycin C for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology*. 2002;109:548-52.
9. Shields CL, Nasiripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2002;133:601-6.
10. 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;86:31-4.

11. Chalasani R, Giblin M, Conway RM. Role of topical chemotherapy for primary acquired melanosis and malignant melanoma of the conjunctiva and cornea: review of the evidence and recommendations for treatment. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006 ;34:708-14.
12. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology.* 1992;99:1647-54.
13. Prabhasawat P, Tarinvorakup P, Tesavibul N, Uprasertkul M, Kosrirukvongs P, Booranapong W, et al. Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea.* 2005;24:443-8.
14. Zaki AA, Farid SF. Management of intraepithelial and invasive neoplasia of the cornea and conjunctiva: a long-term follow up. *Cornea.* 2009;28:986-8.