

Konjonktiva Yüzeyel Malign Tümörlerinin Tedavisinde Postoperatif Topikal Mitomisin C'nin Etkinliği

Hülya Gökmen Soysal (*), Zeliha Yazar (**)

ÖZET

Amaç: Konjonktivanın yüzeyel malign tümörlerinde postoperatif %0.02'lik topikal mitomisin C kullanımının tedavide ve lokal nüksleri önlemedeki etkinlik ve güvenilirliğini değerlendirmek.

Gereç - Yöntem: Klinik olarak konjonktiva yüzeyinde birincil malign tümör düşünülen hastalara tanı ve tedavi amaçlı kitle eksizyonu yapıldı. Bunlardan histopatolojik olarak malign epitelyal tümör tanı alan ve en az bir cerrahi sınırda tümör devamlılığı veya cerrahi sınıra çok yakın tümör hücresi varlığı gösterilen 16 hasta çalışmaya alındı. Hastalara postoperatif topikal %0.02'lik mitomisin C, 14 gün boyunca, günde 4 kez topikal olarak uygulandı.

Bulgular: Dokuz kadın, 7 erkekten oluşan 16 hastanın yaşı 19 ila 77 (ort: 59.1) arasında değişmekteydi. Histopatolojik tanıları 4 olguda malign melanom, 6 olguda yassı hücreli karsinom, 6 olguda intraepitelyal karsinom olarak dağılmaktaydı. Üç olguda yineleme öyküsü mevcuttu. Tedavi sonrası tüm olgularda klinik olarak tam iyileşme saptandı. Olgular, ortalama 29 ay (10-72 ay) izlendi. Bu süre sonunda hiç bir olguda rekürens saptanmadı. Tedavi sırasında oluşan yan etkiler 12 olguda konjonktival hiperemi ve irritasyon bulguları, 8 olguda fotofobi, 4 olguda punktat epitelyal keratit ve 3 olguda kapak cildinde eritem fleklindeydi.

Sonuç: Topikal %0.02'lik mitomisin C, konjonktiva yüzeyinin malign tümörlerinde, cerrahi sınırlarda tümör varlığında postoperatif olarak kullanıldığında tedavide ve rekürensleri önlemede yeterli etkinliğe sahip olan ve iyi tolere edilebilen bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Karsinoma, konjonktiva, malign, melanoma, mitomisin C.

SUMMARY

The Efficacy of Postoperative Topical Mitomycin C in the Treatment of Conjunctival Epithelial Neoplasia.

Purpose: To report the efficacy and reliability of postoperative topical mitomycin C 0.02% in the treatment and preventing local recurrences of conjunctival surface neoplasia.

Material - Methods: Excisional biopsies were performed to the patients who clinically diagnosed as primary conjunctival surface tumor. Sixteen patients with histologically proven conjunctival epithelial malignant neoplasia and had neoplastic cells in at least one of the surgical borders, were involved in this study. Patients were treated with topical mitomycin C 0.02% four times a day, for 14 days.

(*) Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Ankara

(**) Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Göz Kliniği, Ankara

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Hülya Gökmen Soysal, Ankara'lar Cad. Yarenler Sitesi No.33 Çayyolu, Ankara E-posta: hulya@pleksus.com.tr

Mecmuaya Geliş Tarihi: 14.04.2008

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 13.06.2008

Kabul Tarihi: 30.07.2008

Results: Nine patients were women, 7 patients were men. The mean age was 59.1 (range; 19-77). Histopathological diagnosis was malignant melanoma in 4 cases, squamous cell carcinoma in 6 cases and intraepithelial neoplasia in 6 cases. Three patients had a history of previous recurrence. Clinically all of the patients were disease free after the topical mitomycin C treatment. No recurrence was observed after a mean follow up time of 29 (range; 10-72) months. The side effects of topical mitomycin C included conjunctival hyperemia (12 cases), photophobia (8 cases), punctate epithelial keratitis (4 cases) and erythema of the eyelid skin (3 cases).

Conclusion: The use of postoperative mitomycin C 0.02% is an effective and well tolerated method of treatment to prevent recurrences in patients with incompletely excised conjunctival surface neoplasms.

Key Words: Carcinoma, conjunctiva, malignant, melanoma, mitomycin C.

GİRİŞ

Konjonktivanın en sık görülen birincil malign neoplazmlar, intraepitelyal karsinom, yassı hücreli karsinom ve malign melanomdur (1-3). Bu tümörlerde uygulanan başlıca tedavi yöntemi cerrahi eksizyon olmakla birlikte, yalnızca cerrahi yapılan olgularda %15 ile %56 arasında değişen, yüksek yinleme oranları bildirilmiştir (4,5). Rekürrens oluflumunda en önemli risk faktörü cerrahi sıralarda tümör devamlılığıdır. Ancak cerrahi sıraların temiz olduğu, tam eksize edilen lezyonlarda bile, %5-33 arasında yinleme oranları rapor edilmiştir (5).

Son yıllarda, DNA sentezi ve hücre proliferasyonunu inhibe eden bir alkilleyici ajan olan mitomisin C, konjonktiva tümörlerinde kullanılmıflı, displazi ve neoplazmları geriletmede etkili olduğu bildirilmiştir (6-10).

Bu çalışmada, mitomisin C'nin konjonktiva malign tümörleri tedavisindeki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ YÖNTEM

1999-2007 yılları arasında, klinik olarak konjonktiva yüzeyinde birincil malign tümör tanısı alan hastalara tanı ve tedavi amaçlı eksizyonel biyopsi uygulandı. Konjonktival tümörün orbital yayılımı yapıldığı ve çok yaygın lezyonu olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Lezyonlar lokal anestezi altında, klinik sıralardan itibaren 2 mm sağlam dokuyu da içerecek şekilde eksize edildi. Kornea tutulumu olan olgularda yüzeyel keratektomi yapıldı. Eksizyonel biyopsi materyallerinin histopatolojik olarak incelenmesi sonucunda malign neoplazm saptanan ve en az bir cerrahi sıradaki tümör devamlılığı veya cerrahi sıraya yakın tümör hücresi varlığı görülen 16 olgu çalışmaya kapsamına alındı. Cerrahi sıralarda tümör hücresi tespit edilmeyen olgular çalışmaya dahil edilmedi.

"Tam olmayan eksizyon" yapılmıflı kabul edilen bu

16 olguda, hastalara operasyondan 7-10 gün sonra %0.02'lik mitomisin C, 14 gün boyunca günde 4 kez topikal uygulandı. Lokal sistemik emilimi ve toksisitesini azaltmak amacıyla, hastalardan topikal uygulama sırasında punktum ve kanaliküller üzerine başlıca uygulamaları istendi.

Tedavi sonrasında belirli aralıklarla hastaların tam oftalmolojik muayene ile kontrolleri yapılarak, rekürrens bulguları ve tedavi komplikasyonları araştırıldı. Hastalar, tedavi sonrası ilk ayda her hafta, daha sonraki 6 ayda her ay, daha sonraki dönemde ise 3 ayda bir kontrole çağrıldı.

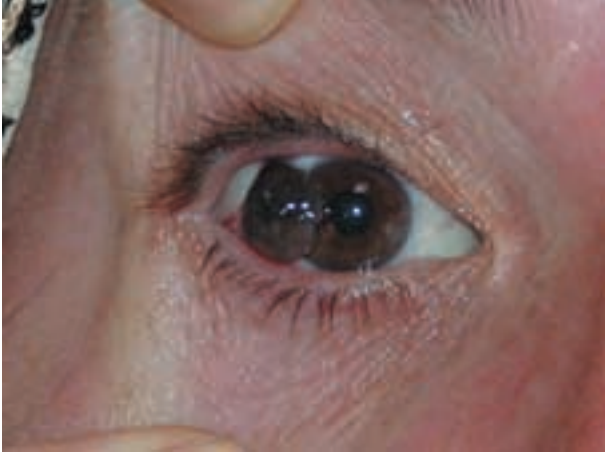
BULGULAR

Dokuz kadın, 7 erkekten oluşan 16 hastanın yaşları, 19 ila 77 (ort: 59.1) arasında değişmekteydi. Histopatolojik olarak 4 olgu malign melanom, 6 olgu intraepitelyal karsinom, 6 olgu da yassı hücreli karsinom tanısı alındı. Üç olguda daha önceden başka merkezlerde geçirilmiş kitle eksizyonu öyküsü mevcuttu ancak histopatolojik tanılarına ulaşılmadı. Bu olgular yinlememeli olgular olarak kabul edildi.

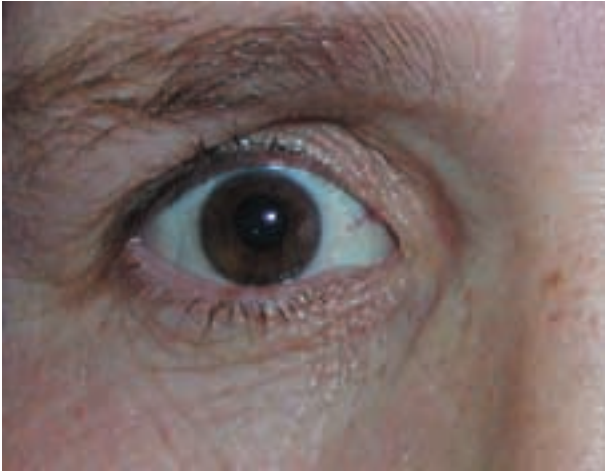
Tüm olgularda tedavi sonrası klinik olarak tam iyileşme saptandı. Üç olguda yeniden biyopsi yapılarak yinleme olmadığının histopatolojik olarak kanıtlandı. Ortalama 29 aylık (10 - 72 ay) izlem süresi sonunda hiç bir olguda rekürrens saptanmadı (Resim 1, 2).

Topikal tedavi sırasında görülen yan etkiler; 12 olguda hiperemi ve iritasyon bulguları, 8 olguda fotofobi, 4 olguda punktate epitelyal keratit ve 3 olguda kapak cildinde eritem fleklindeydi (Tablo 1). Ancak hiçbir hastada tedaviyi yarım bırakacak düzeyde bir yan etki ortaya çıkmadığı için tüm olguların 14 günlük topikal uygulamaları tamamlandı. Tüm komplikasyonlar, tedavi bitiminden sonra 2 hafta içinde herhangi bir ek tedaviye gerek kalmaksızın düzeldi.

Resim 1. Konjonktiva malign melanomu tanı› alan bir olgu



Resim 2. Aynı olgunun cerrahi eksizyon ve topikal mitomisin C tedavisi sonrası görünümü.



TARTIŞMA

Konjonktiva malign tümörlerinde, günümüzde kabul edilen en geçerli tedavi yöntemi genift lokal eksizyonla birlikte lezyon sınırlarındaki konjonktiva dokusuna kriyoterapi uygulamaktır. Nüksleri önlemek amacıyla kullanılan kriyoterapi, radyasyon tedavisi gibi yöntemlerin ciddi komplikasyonların çokluğu nedeniyle, yeni seçenek arayışları süregelmiştir. Cerrahi sonrası nüksleri önlemek amacıyla kriyoterapi uygulanan olgularda da %9 oranında yineleme bildirilmiştir (11). Ayrıca kriyoterapi ile konjonktivada skar ve semblefaron oluşumu, fornikslerde deformite gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (6). Radyasyon tedavisi ise, kuru göz, katarakt, skleral ülserasyon, skar oluşumu gibi bir çok ciddi komplikasyona yol açtığı için günümüzde az tercih edilen bir yöntemdir (12). Son yıllarda konjonktiva neopla-

Tablo 1. Topikal mitomisin C kullanımı sırasında ortaya çıkan yan etkiler

Yan etkiler	Olgu sayısı
Hiperemi-irritasyon	12
fotofobi	8
Punktat epitelyal keratit	4
Kapak cildinde eritem	3

zilerinde topikal kemoterapi kullanımı önem kazanmıştır. Bu amaçla, interferon alfa 2b, 5 florourasil, siklosporin ve mitomisin C gibi ajanlar denenmiş ve başarı sonuçları bildirilmiştir (3-13).

Mitomisin C, DNA sentezini inhibe eden bir alkilleyici ajandır. İlk kez Frucht-Pery ve Rozenman (14), 1994'te korneal intraepitelyal neoplazilerde mitomisin kullanımı ile ilgili başarı sonuçları bildirmiş, bu tarihten sonra da primer ve nüks konjonktival tümörlerde ilacın etkinliği ile ilgili daha genift ve ayrıntılı çalışmalar devam etmiştir (15-17).

Konjonktiva malign tümörlerinde topikal mitomisin C'nin, yassı hücreli karsinom ve intraepitelyal karsinom gibi epitelyal tümör olgularında, daha yeni olmakla beraber, melanositik tümörlerde de kullanılması önerilmektedir. Atipi ile seyreden primer akkiz melanozis ve malign melanom olgularında, topikal mitomisin C ile başarı sonuçları bildirilmiştir (7, 17).

Çalışmamızdaki 16 olgu, cerrahi sınırlarda tümör hücresi varlığı nedeniyle, rektrens riski yüksek olgulardır. Ancak postoperatif topikal mitomisin C uygulaması sonrası, ortalama 29 ay süren bir izlem sonunda hiçbir olguda yineleme görülmemiştir. Mitomisin C'nin anti-fibroblastik özelliği sonucu yara iyileşmesini geciktirici etkisi nedeniyle, ameliyat sonrası hastalarda konjonktiva epitelizeasyonunun tamamlanması beklenmiş ve topikal kemoterapi için 7-10 gün beklenmiştir. Mitomisin C topikal kullanımı ile ilgili olarak, fotofobi, irritasyon, lakrimasyon hiperemi, punktat epitelyal keratopati ve skleral inceltme gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (18). Bu nedenle çalışmamızda yan etkileri azaltmak amacıyla daha düşük olan %0.02'lik konsantrasyon kullanılmıştır. Hastalarda ortaya çıkan tüm yan etkiler hafif fiiddettedir, tedavinin tamamlanmasıyla ortadan kaybolmuş ve kalıcı bir sekel bırakmamıştır. Ayrıca çalışmamızda farklı bir yan etki olarak kapak cildinde ortaya çıkan eritem, ilacın cilde bulularak yapıldığı tahrifle bağlanmıştır.

Konjonktival malign neoplazilerde yineleme en sık olarak ilk bir yılda ortaya çıkmakla beraber, 7 yıla kadar

varan yineleme süreleri bildirilmifftir (19). Çalışmamızda ortalama 29 aylık bir izlem süresi boyunca hiçbir hastada nüks bulgusu gözlenmemifftir.

Sonuç olarak, konjonktivanın malign neoplazilerinde, özellikle yineleme riski yüksek olgularda, cerrahi eksizyon sonrası topikal mitomisin C uygulaması, oldukça etkili, güvenilir ve yan etkileri kolay tolere edilebilen bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

1. Tulvatana W, Bhattarakosol P, Sansopha L, Sipiyarak W, Kowitdamrong E, Paisuntornsug T, Karnsawai S. Risk factors for conjunctival squamous cell neoplasia: a matched case-control study. *Br J Ophthalmol* 2003;87:396-8.
2. Tunc M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:98-103
3. Yigitsubay U, Yolar M, Pazarlı H, Oguz V, Seddik Y. Limbusun in situ karsinomları ve tedavi flekilleri. *T Oft Gaz* 2005;35(6):490-5
4. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface neoplasms. *Am J Ophthalmol* 1995;39:429-50
5. Daniel M, Maini R, Tole D. Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol* 2002; 30: 94-8
6. Akpek EK, Ertoy D, Kalayci D, Hasiripi H. Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea* 1999;18:59-2
7. 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.
8. Demirci H, McCormick SA, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: clinical experience with histopathologic observations. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:885-91
9. Rosner M, Hadar I, Rosen N. Successful treatment with mitomycin C eye drops for conjunctival diffuse intraepithelial neoplasia with sebaceous features. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2003;19:477-9.
10. Heigle TJ, Stulting RD, Palay DA. Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:397-9
11. Peksayar G, Soytürk MK, Demiryont M. Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1989;107:337-40
12. Philipp W, Daxecker F, Langmayr J, Göttinger W. Spontaneous corneal rupture after strontium irradiation of a conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmologica* 1987;195:113-8
13. Tunç M, Erbilgen E. Topical cyclosporine-a combined with mitomycin C for conjunctival and corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):673-5
14. Frucht-Pery J, Rozenman Y. Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1994;117:164-8
15. Frucht-Pery J, Rozenman Y, Pe'er J. Topical mitomycin C for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2002;109:548-52
16. Shields CL, Nasiripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002;133:601-6.
17. 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
18. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, Talley AR, Speaker MG. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology* 1992;99:1647-54
19. Carroll JM, Kuwabara T. A classification of limbal epitheliomas. *Arch Ophthalmol* 1965;73:545-51