

# Oküler Yüzeyden Köken Alan Skuamoz Hücreli Tümör Tedavisinde Ameliyat Sırasında Mitomisin-C Kullanımı

THE INTRAOPERATIVE USE OF MITOMYCIN-C DURING EXCISION OF OCULAR SURFACE SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Dr. Hüseyin ÖKSÜZ,<sup>a</sup> Dr. Cengaver TAMER,<sup>a</sup> Dr. Sibel HAKVERDİ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD, <sup>b</sup>Patoloji AD, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, HATAY

## Özet

**Amaç:** Oküler yüzeyden köken alan skuamoz hücreli tümör tedavisinde ameliyat sırasında mitomisin-C kullanımının etkinliği ve güvenirliliğini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntemler:** Eylül 2003-Temmuz 2006 tarihleri arasında yaşları 53 ile 77 arasında değişen (ortalama:  $65.9 \pm 8.02$  yıl) 7'si erkek 5'i kadın 12 hastanın 12 gözüne olası skuamoz hücreli konjonktival ya da korneal kökenli tümör nedeniyle kitle eksizyonu yapıldı. Eksizyondan sonra ameliyat sırasında % 0.02 mg/ml mitomisin-C 5 dakika süreyle uygulandı. İki hastada sklera konjonktival otogreftle kapatıldı. Eksize edilen lezyonlar histopatolojik olarak incelendi.

**Bulgular:** Hastalar ortalama  $18.2 \pm 9.7$  ay (minimum: 3, maksimum: 31) takip edildi. Takip süresi içinde hiç bir olguda nüks görülmedi, ve ayrıca hiç bir olguda mitomisin-C kullanımına bağlı komplikasyon gelişmedi. Histopatolojik inceleme sonunda olguların hepsinde skuamoz hücreli tümör vardı.

**Sonuç:** Oküler yüzeyden köken alan skuamoz hücreli tümör eksizyonu ameliyat sırasında mitomisin-C kullanımı ile kombine edilmesi etkili ve güvenli bulundu. Ancak etkili ve güvenli olduğunu kesin ortaya koymak için daha fazla sayıda hasta ve daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Oküler yüzey, skuamoz hücreli tümör, mitomisin-C

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2007, 16:217-221

## Abstract

**Objectives:** To evaluate the efficacy and safety of intraoperative mitomycin-C in treatment of ocular surface squamous cell carcinoma.

**Material and Methods:** A total of twelve patients, 7 men and 5 women, the age range of 53 to 77 years (mean:  $65.9 \pm 8.02$  years), with lesions suspicious for corneal or conjunctival neoplasia, were operated on the date between September 2003 and July 2006. After excision of the tumor, mitomycin-C 0.02% was applied intraoperatively for 5 minutes. In two cases, excision was combined with conjunctival autograft transplantation. All excised lesions were underwent for histopathologic evaluation.

**Results:** The mean follow-up time was  $18.2 \pm 9.7$  months (range, 3–31). Neither clinical recurrence of the lesions nor any side effects related to the intraoperative mitomycin-C usage were observed. Histopathologic study of all specimen indicated the presence of squamous cell carcinoma.

**Conclusion:** The excision of squamous cell carcinoma combined with the intraoperative use of mitomycin-C seems to be effective and safe method for treatment. To establish the efficacy of such an approach the longer follow up period and larger number of cases are needed.

**Key Words:** Ocular surface, squamous cell neoplasia, mitomycin-C

Oküler yüzeyin epitel tabakasından köken alan epitelyal displazi sık görülmekte olup Amerika Birleşik devletlerinde 100.000'de 1 ile 2.8 oranında rastlanmaktadır.<sup>1</sup> Bu

patolojinin en hafif formu yüzeysel epitel displazisi olup burada sadece yüzeysel epitel hücrelerinde displastik değişiklikler vardır. Tümör hücreleri epitel tabakasının tamamını etkilemişse karsinoma in situ'dur. En ağır formu da invaziv skuamoz hücreli tümördür.<sup>2</sup>

Genellikle köken aldığı yüzeyden kabarıklık, jelatinöz ve papillomatöz görünümündedir.<sup>3</sup> Mikroskobik incelemede epitelde belirgin kalınlaşma, atipik pleomorfik hücreler ve bazal membran yayılımı vardır.

Geliş Tarihi/Received: 18.10.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 30.01.2007

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Hüseyin ÖKSÜZ  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları AD, HATAY  
huseyinoksuz1@yahoo.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Konjonktivadan köken alan skuamoz hücreli tümör kapak aralığında genellikle limbus yerleşimlidir. Etiyolojisinde ultraviyole ışınları, human papilloma virusu ve HIV enfeksiyonu sorumlu tutulmaktadır.<sup>4-6</sup>

Tedavi için değişik yöntemler uygulanmaktadır. Tümörün eksizyonundan sonra nüksün önlenmesi için eksizyon sınırlarına kriyoterapi uygulanması önerilse de kriyoterapi sonrası nüks oranı yüksektir (%15-56).<sup>2,7</sup> Frucht-Pery ve ark., Akpek ve ark. gibi bir çok araştırmacı tümör eksizyonundan sonra topikal mitomisin-C uygulamışlardır.<sup>8-11</sup>

Biz bu çalışmada mitomisin-C'yi ameliyat esnasında kullanarak nüks oranını ve mitomisin-C'ye bağlı olabilecek komplikasyonları araştırdık.

### Gereç ve Yöntemler

Kliniğimizde Eylül 2003–Temmuz 2006 tarihleri arasında konjonktival skuamoz hücreli tümör nedeniyle yaş ortalaması  $65.9 \pm 8.02$  (53-77) yıl olan 12 hastanın 12 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Cerrahi öncesi ve sonrası hastaların göz muayenesi yapıldı. On hastada birincil tümör vardı. Diğer iki hasta daha önce başka bir merkezde ameliyat edilmişler ancak birinde 2 ay sonra diğerinde de 3 ay sonra nüks görülmüştü. Hastalar 1-3 yıldır gözlerinde kitle olduğunu ve zamanla da büyüdüğünü bildirdiler. Hastalar klinik tanı konduktan 2-3 hafta sonra ameliyat edildiler. Ameliyat olacak göz %10'luk povidon iodinle (Betadin) temizlendi. Kapaklara blefarosta kondu. Bir ml %2'lik lidokain+adrenalin (Jetokain) 27 gauge iğne ile tümör dokusu altına enjekte edildi. Kitle eksize edildikten sonra limbal yerleşimli olanlarda korneaya yüzeysel keratektomi ve konjonktival tarafa yüzeysel skleratomi yapıldı.

Mitomisin-C'nin %0.02 mg/ml'lik formunu hazırlamak için, 2 mg mitomisin-C 10 ml serum fizyolojikle sulandırıldı, elde edilen mitomisin-C çözeltisinden 1 ml alınıp on kat sulandırılması ile elde edildi. Mitomisin-C emdirilmiş sponj cerrahi sahaya ve konjonktiva kenarına 5 dakika süreyle uygulandı. Sponj uzaklaştırıldıktan sonra cerrahi alan 20 ml serum fizyolojikle yıkandı. Beş milimetre ve altındaki açıklıklarda konjonktiva karşı-

lıklı olarak 8/0 vikrille sütüre edildi. Çıplak skleral alan 5 mm'den fazla olan hastalarda sklera hastanın diğer gözünün üst kadranından alınan konjonktival otogrefle kapatıldı. Eksize edilen tümör dokusu formaldehit içinde histopatolojik inceleme için patolojiye gönderildi.

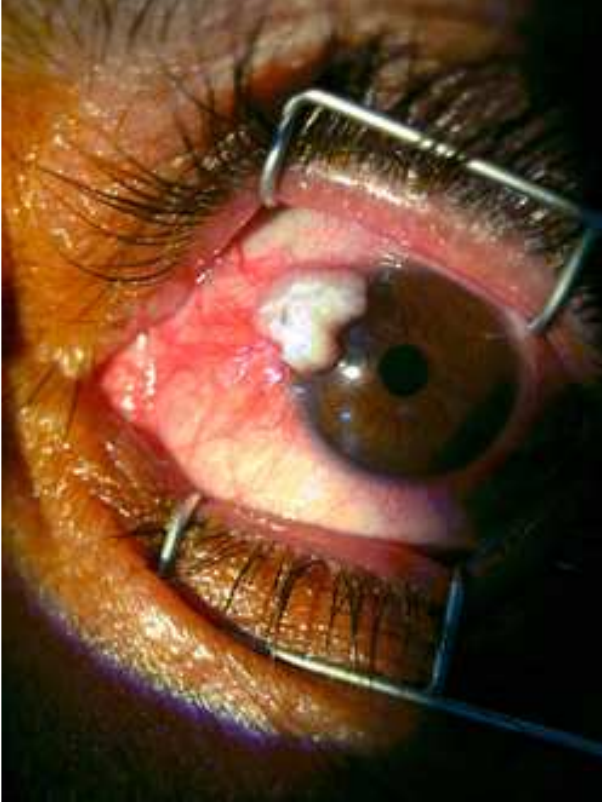
Hastalar ameliyat sonrası bir ay süreyle günde 4 defa birer kez kinolon grubu topikal antibiyotik ve deksametazon içeren topikal steroidli damla kullandılar. Steroidli damlaya keratektomi yapılan alan epitelize olduktan sonra başlandı. Hastalar ilk 6 ayda 2 ayda bir daha sonra 6 ayda bir kontrole çağrıldılar.

### Bulgular

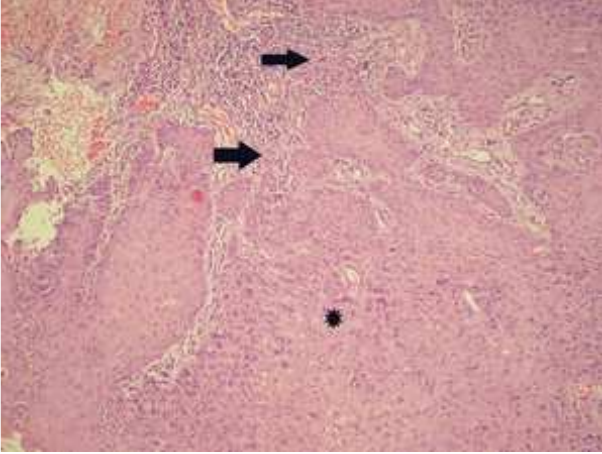
On iki hastanın 12 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların 7'si erkek 5'i kadındı. Hastalar ortalama  $18.2 \pm 9.7$  (3-31) ay takip edildiler. Hastaların 10'unda birincil, 2'sinde nüks tümör vardı. Hastalardan 8'i çiftçiydi bu hastalar kırsal alanda yaşamaktaydı. Cerrahilerin tamamı komplikasyonsuz olarak tamamlandı. Ortalama tümör büyüklüğü 2 X 2 - 4 X 6 mm idi. Dokuz hastada tümör nazal limbusa, iki hastada temporal limbusa ve bir hastada da temporal alanda limbustan 3 mm uzakta yerleşmişti (Resim 1). Korneası etkilenmiş hastalarda makroskobik olarak Bowman tabakası yayılımı yoktu. On hastada konjonktiva karşılıklı birbirine sütüre edilirken 2 hastada cerrahi alan konjonktival otogrefle kapatıldı. Bu iki hasta daha önce başka bir merkezde ameliyat olan hastalardı. Kornea ortalama 3 günde reepitelize oldu. Eksize edilen materyallerin histopatolojik incelenmesinde epitelde belirgin kalınlaşma, yer yer atipik keratinositler, mitoz ve bazal tabakayı aşan tümör hücreleri görülmekte idi (Resim 2). Takip süresi içinde hiçbir hastada nüks ve mitomisine-C'ye bağlı olabilecek komplikasyona rastlanmadı (Resim 3).

### Tartışma

Oküler yüzeyin epitel tabakasından köken alan tümörlerin etiyolojisinde genellikle ultraviyole ışınları sorumlu tutulmaktadır.<sup>12</sup> Bu tümörler sıklıkla göz kapağı aralığındaki limbusda yerleşirler. Bunun da en büyük nedeni buradaki hücrelerin bölünme kapasitelerinin hızlı



**Resim 1.** 59 yaşındaki bir olgunun sağ göz nazal limbusuna yerleşmiş skuamoz hücreli tümör.



**Resim 2.** Preparatta epitelde kalınlaşma ve bazal membranı aşmış tümör hücreleri görülmektedir. Kalın ve ince ok bazal membranı aşmış tümör hücrelerini, yıldız da epiteldeki kalınlaşmayı göstermektedir (H&E X 100 büyütme).

olması ve bu alanın ultraviyole ışınlarına karşı korumasız olmasına bağlı olabilir.<sup>13</sup> Ana tedavi yöntemi tümörün eksizyonudur.<sup>3</sup> Basit eksizyon

sonrası nüks oldukça sıktır (%5-56).<sup>2,3,14</sup> Nüksü önlemek için kriyoterapi, topikal mitomisin C, 5-fluorourasil, beta radyasyon veya interferon gibi destekleyici yöntemlerden birisi uygulanmaktadır.<sup>8-11,15-19</sup> Eksizyona kriyoterapi eklendiğinde nüks oranı % 9 olarak bildirilmiştir.<sup>20</sup> Ancak kriyoterapi sonrası limbusdaki kök hücrelerde yetmezlik sonucu korneal neovaskülarizasyon gelişebilir. Korneal neovaskülarizasyona bağlı vizyon düşüklüğü ve oküler iritasyon oluşabilmektedir. Ayrıca kriyo cihazı her göz kliniğinde bulunmamaktadır. Yeatts ve ark. konjonktival intraepitelyal neoplazm tedavisinde topikal 5-fluorourasil kullanmışlar ve etkili bulmuşlardır.<sup>19</sup> Ancak bu çalışmada hasta sayısının 6 olması ve takip süresinin 6-30 ay olması bu çalışmaya olan güvenirliliği azaltmaktadır. Antitümöral antifibroblastik ajanlardan mitomisin-C ve 5-fluorourasil glokom ve pterijyum cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>21,22</sup> Birçok araştırmacı 1994 yılından itibaren mitomisin-C'yi konjonktivadan köken alan epitelial tümörlerin tedavisinde nüksü önlemek için topikal olarak ameliyat sonrası hastalarına kullanılmaktadır.<sup>8-11</sup> Bu araştırmacılar hem birincil hem de nüks tümörlerde iyi sonuçlar almışlardır. Burada mitomisin-C'yi 2-4 hafta kullanmak gerekmektedir. Ancak Topikal mitomisin-C'ye bağlı oküler bleferospazm, konjonktival hiperemi, iritasyon, punktum tıkanması, sulanma ve punktat epitelial keratopati oluşabilir.<sup>23</sup> Ayrıca



**Resim 3.** Aynı olgunun ameliyat sonrası 24. aydaki görüntüsü.

topikal mitomisin-C nazal mukoza ve farinksden emilerek sistemik yan etki oluşturabilir. Ameliyat sırasında mitomisin-C %0.02 -%0.04 mg/ml dozlarında 2-4 dakika uygulanıp sonra bol serum fizyolojikle yıkandıktan sonra veya ameliyat sonrası topikal uygulandığında da katarakt, üveit, nekrotizan sklerit ve glokom oluşturabilir.<sup>24-26</sup> Ancak çalışmamızda takip süresi içinde hiçbir hastada yukarıda saydığımız komplikasyonlarla karşılaşmadık. Daha önce yapılan çalışmalarda ameliyat sırasında %0.02 mg/ml konsantrasyonunda kullanılan mitomisin-C etkili ve güvenli bulunmuştur.<sup>27</sup> Literatürde 7-13 ay sonra ortaya çıkmış mitomisin-C'ye bağlı sklera perforasyonu ve korneal incelleme bildirilmiştir.<sup>28</sup> Biz de hastalarımızı ileri tarihlerde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar konusunda bilgilendirdik. Bu tümörler daha çok ileri yaş grubunda görüldüğünden hastaların topikal mitomisin-C'yi 2-4 hafta kullanmaları zor olabilir. Ayrıca bu süre içinde ışığa maruz kalıp etkisi ortadan kalkabilir.<sup>29</sup> Topikal mitomisin-C kullanan hastaların yakın takipleri gerekmektedir. Bizim uygulamamızda ameliyat sırasında bir kez kullanılmakta, bu ne hekim ne de hasta için zorluk teşkil etmemektedir. Wilson ve ark. ile Heigle ve ark. konjonktival intraepitelyal neoplazm ve nüks olan olguların tedavisinde eksizyon yapmadan sadece topikal mitomisin-C uygulamışlardır.<sup>30,31</sup> Ancak bizim hastalarımızın hepsinde invaziv skuamoz hücreli kanser vardı. Bundan dolayı tümör eksizyonu yaptık. Bizim klinik olarak skuamoz hücreli kanser tanısı koymamızda yüzeysel kabarıklık olması, uzun süredir var olması ve zamanla büyümesi etkili olmuştur. Hastalarımızda biyomikroskopik muayenede nüks yoktu, ancak histopatolojik düzeyde nüks olabilir. Bunu tespit edebilmek için sitolojik inceleme yapmak gerekmektedir. Ancak bunu yapacak alt yapımızın olmaması bir dezavantajdı.

Bu tümörlerde 15 yıl sonra da nüks olabileceği bildirilmiştir.<sup>27</sup> Bu nedenle hastalar olası nüks yönünden ve mitomisin-C kullanımına bağlı komplikasyonlar açısından uzun süre takip edilmelidirler. Bu yöntem etkili ve güvenli bulursa da daha fazla hasta sayısına ve daha uzun takip süresine ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Lee GA, Hirst LW. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in metropolitan Brisbane. A 10-year survey. *Arch Ophthalmol* 1992;110:525-7.
2. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39:429-50.
3. Erie JC, Cambell RJ, Liesgang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986;93:176-83.
4. Lauer SA, Malter JS, Meier JR. Human papillomavirus type 18 in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1990;110:23-27.
5. Waddell KM, Lewallen S, Lucas SB, et al. Carcinoma of the conjunctiva and HIV infection in Uganda and Malawi. *Br J Ophthalmol* 1996;80:503-8.
6. Lee GA, Williams G, Hirst LW, Green AC. Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. *Ophthalmology* 1994;101:360-4.
7. Char DH. Conjunctival malignancies: Diagnosis and management. In: Char DH, ed. *Clinical and ocular oncology*. New York: Churchill Livingstone; 1989. p.63-87.
8. Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, et al. Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: A multicenter experience. *Ophthalmology* 1997;104:2085-93.
9. Heigle TJ, Stulting RD, Palay DA. Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1997;124:397-9.
10. Haas K, Ben-Dor D, Levartovsky S. Treatment of conjunctival corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1999;117:544-5.
11. Akpek EK, Ertoy D, Kalayci D, Hasiripi H. Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea* 1999;18:59-62.
12. Giaconi JA, Karp CL. Current treatment options for conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia. *Ocul Surface*. 2003;1:66-73.
13. Warner MA, Jakobiec FA. Conjunctival disease: tumor. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea*. Vol. II, St. Louis, MO: Anne Patterson; 1997. p.701-4.
14. Pizzarello LD, Jakobiec FA. Bowen's disease of conjunctiva: a misnomer. In: Jakobiec FA, ed. *Ocular and Adnexal Tumors*. Birmingham: Aesculapius; 1978. p.553-71.
15. Jones DB, Wilhelmus KR, Font RL. Beta radiation of recurrent corneal intraepithelial neoplasia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1991;89:285-301.
16. Lommatzsch P. Beta-ray treatment of malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1976;81:198-206.
17. Maskin SL. Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1145-6.
18. Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC Jr, Laibson PR. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms: the experience from a cornea center. *Cornea* 2000;19:278-83.

19. Yeatts RP, Ford JG, Stanton CA, Reed JW. Topical 5-fluorouracil in treating epithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 1995;102:1338-44.
20. Haas K, Ben Dor D, Levartovsky S. Treatment of conjunctival corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1999;117:544-5.
21. Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Sogotogawa T. Postoperative instillation of mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg* 1989;20:580-3.
22. Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990;6:175-9.
23. Singh G, Wilson MR, Foster CS. Mitomycin eye drops as treatment for pterygium. *Ophthalmology* 1988;95:813-21.
24. Fukamachi Y, Hiles DA. Ocular complication following pterygium operation and instillation of mitomycin C. *Folia Ophthalmol Jpn* 1981;32:197-201.
25. Yamanouchi U, Takaku I, Tsuda N. Scleromalacia presumably due to mitomycin C instillation after pterygium excision. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1979;33:139-44.
26. Yamanouchi U. A case of scleral calcification due to mitomycin C instillation after pterygium operation. *Folia Ophthalmol Jpn* 1978;29:1221-5.
27. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H. Late recurrences and the necessity for long term follow up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997;104:485-92.
28. Sauder G, Jonas JB. Limbal stem cell deficiency after subconjunctival mitomycin C injection for trabeculectomy. *Am J Ophthalmol* 2006;141:1129-30.
29. Yajima E, Mizunoya T. Kinetics of photoinactivation and photooxidation of mitomycin C in the presence of riboflavin. *J Biochem* 1981;89:929-36.
30. Wilson MW, Hungerford JL, George SM, Madreperla SA. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997;124:303-11.
31. Heigle TJ, Stulting RD, Palay DA. Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1997;124:397-9.