

Oküler Yüzey Skuamöz Hücre Neoplazilerinin Tedavisinde İnterferon Alfa-2b Tedavisi

Topical Interferon Alfa-2b for Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia

Orhan İLİM,^a
Melis PALAMAR ONAY,^b
Taner AKALIN,^c
Ayşe YAĞCI^b

^aGöz Hastalıkları Kliniği,
Hakkari Devlet Hastanesi,
Hakkari

^bGöz Hastalıkları AD,
^cPatoloji AD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 22.03.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 12.07.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:
Orhan İLİM
Hakkari Devlet Hastanesi,
Göz Hastalıkları Kliniği, Hakkari,
TÜRKİYE/TURKEY
orhanilim@gmail.com

ÖZET Amaç: Oküler yüzey skuamöz hücre neoplazileri (OYSHN)'nin tedavisinde interferon alfa-2b'nin (IFN- α -2b) etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Klinik ve/veya histopatolojik olarak OYSHN tanısı alan ve tedavisinde IFN- α -2b kullanılan 15 hastanın demografik verileri, OYSHN gelişimi için risk faktörleri ve varsa daha önce uygulanan tedaviler not edilmiştir. Tüm hastalar "American Joint Committee on Cancer (AJCC)" evreleme sistemine göre evrelendirilmiştir. Topikal tedavide 1 milyon IU/mL, subkonjonktival enjeksiyon için ise 3 milyon IU/0,5 mL IFN- α -2b solüsyonu kullanılmıştır. On bir hastaya topikal ve subkonjonktival enjeksiyon şeklinde IFN- α -2b tedavisi verilirken, dört hastaya cerrahi ile kombine IFN- α -2b tedavisi verilmiştir. **Bulgular:** Hastaların yaş ortalaması 64,53 \pm 10,14 (50-82 yıl arası) idi. AJCC sınıflamasına göre hastaların ikisi T1, 12'si T3 ve biri T4 evresinde idi. Üç hastada dış merkezlerde uygulanmış cerrahi (bir hastada iki kez, iki hastada birer kez) öyküsü mevcut idi. Hastaların 11'ine topikal ve subkonjonktival enjeksiyon şeklinde IFN- α -2b tedavisi uygulanırken, dört hastaya cerrahi ile kombine tedavi verildi. Tek başına IFN- α -2b tedavisi uygulanan 11 (%100) hastanın tümünde ortalama 5,36 \pm 2,61 (3-12 arası) ayda ortalama 4,50 \pm 2,67 (1-8 arası) enjeksiyon sonrasında lezyon ortadan kayboldu ve tam kür sağlandı. Eksizyonel cerrahi öncesi IFN- α -2b tedavisi verilen dört hastanın üçünde tam kür sağlandı. Ancak daha önce başka merkezlerde iki kez eksizyon öyküsü bulunan skuamöz hücreli karsinomlu bir hastada glob invazyonu gelişti. Hastalar ortalama 28,60 \pm 15,82 (13-57) ay boyunca takip edildi ve hiçbirinde tedaviye bağlı allerjik veya toksik reaksiyon izlenmedi. **Sonuç:** Topikal ve subkonjonktival IFN- α -2b tedavisi, OYSHN tedavisinde seçilmiş hastalarda cerrahi tedaviye alternatif olarak veya cerrahi ile kombine edilerek uygulanabilecek etkili ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Konjonktiva; karsinom, skuamöz hücre; interferon-alfa

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy and reliability of interferon alfa 2b (IFN- α -2b) in the treatment of ocular surface squamous cell neoplasias (OSSN). **Material and Methods:** The demographical data, risk factors for OSSN development, and prior treatments (if any instead of if positive) of 15 clinical and/or histopathologically proven OSSN patients treated with IFN- α -2b were enrolled. All patients were graded according to American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging Manual. For topical treatment 1 million IU/mL, and for subconjunctival injections 3 million IU/0,5 mL IFN- α -2b were used. Topical and subconjunctival IFN- α -2b were applied in 11 patients and IFN- α -2b was used in combination with surgery in four patients. **Results:** Mean age of the patients was 64.53 \pm 10.14 (range, 50-82). According to AJCC Staging Manual two patients were T1, 12 were T3, and one was T4. Three patients (one patient twice, two patients once) had prior history of surgery elsewhere. For 11 patients topical and subconjunctival IFN- α -2b treatment, and for four patients combined treatment were used. Cure was achieved after a mean of 5.36 \pm 2.61 (range, 3-12) months with a mean of 4.50 \pm 2.67 (range, 1 and 8) injections in all patients (100%) that solely IFN- α -2b treatment was used. Cure was achieved in three of four patients who received IFN- α -2b treatment prior to excisional surgery. However, globe invasion developed in a squamous cell carcinoma who had been previously operated twice, elsewhere. Mean follow-up time of the patients was 28.60 \pm 15.82 (13-57) months and no allergic or toxic reaction due to treatment were observed. **Conclusion:** Topical and subconjunctival IFN- α -2b treatment is an efficient and reliable treatment of choice in OSSN that might be an alternative to excisional biopsy in selected patients, or might be used in a combination with excisional biopsy.

Key Words: Conjunctiva; carcinoma, squamous cell; interferon-alpha

doi: 10.5336/ophthal.2015-45023

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2015;24(4):232-8

Oküler yüzeysel skuamöz hücre neoplazileri (OYSHN) terimi, kornea, limbus ve konjonktivanın geniş spektrumlu displastik değişikliklerinin tamamını tanımlamak için kullanılmaktadır. Skuamöz displazi, konjonktival veya korneal intraepitelyal neoplazi (KIN) ve invaziv skuamöz karsinom OYSHN şemsiyesi altında bulunan displastik değişikliklerdir.¹ Skuamöz displazi ve intraepitelyal neoplazi epitel ile sınırlı tümörleri kapsarken, invaziv skuamöz karsinomda stroma invazyonu da mevcuttur. İntraepitelyal neoplaziler genellikle interpalpebral aralıkta limbusa komşu, pembe, jelatinimsi, sesil veya minimal kabarıklık lezyonları şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Limbal lezyon komşu kornea epiteline yayılabilmekte, hatta pupil alanı ve korneanın üzerini tamamen örterek görmeyi tehdit edebilmektedir. İnvaziv skuamöz epitel hücreli karsinom ise genellikle daha büyük, yüzeysel belirgin olarak kabarıklık ve episkleral/skleraya fiksedir. Her iki tipte de lökoplaki bulunabilmektedir.² Genellikle konjonktiva, limbus ve korneayı tutan bu tümörler tedavi edilmediği takdirde glob, orbita ve nazolakrimal kanal invazyonu gelişebilmektedir. Günümüzde OYSHN için kullanılan en önemli evreleme sistemi, Amerikan Kanser Komitesi [American Joint Committee on Cancer (AJCC)] tarafından yapılan klinik ve histopatolojik sınıflamadır (Tablo 1).³ Bu sınıflamanın klinik uygulaması nispeten zor olmakla birlikte, yapılan farklı çalışmaların standardizasyonunun sağlanması açısından önem arz etmektedir.

OYSHN'lerin tedavisinde cerrahiye alternatif olarak son yıllarda öne çıkan en önemli yöntem ise interferon-alfa-2b (IFN- α -2b) ile gerçekleştirilen topikal ve lokal kemoterapidir.⁴ Bu tedavi, cerrahiden kaçınmayı vaat etmenin yanı sıra cerrahi öncesi tümör regresyonu sağlayabilmesi ve cerrahi sonrasında da nüksleri önlemede etkin olması açısından giderek popüler hâle gelmektedir. Bu çalışmadaki amacımız, OYSHN'nin tedavisinde topikal ve subkonjonktival enjeksiyon yoluyla kullanılan IFN- α -2b'nin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, kliniğimiz onkoloji birimine 2008-2013 yılları arasında konjonktivada kitle nedeni ile baş-

TABLO 1: Amerikan Kanser Komitesinin klinik ve histopatolojik OYSHN sınıflaması.

Primer tümör	Tanım
TX	Tümör değerlendirilemiyor
T0	Tümör yok
Tis	Karsinoma in situ veya konjonktival intraepitelyal neoplazi
T1	Tümörün en büyük bazal çapı 5 mm'den küçük
T2	Tümörün en büyük bazal çapı 5 mm'den büyük, ancak komşu dokularda tutulum yok
T3	Tümör orbita dışındaki dokulara (kornea, forniks, palpebral veya tarsal konjonktiva, karünkül, lakrimal punktum veya kanalikül, semilunar katlantı, ön veya arka göz kapağı lamellasi) yayılım göstermiş
T4	Orbita tutulumu mevcut
T4a	Tümör orbitadaki yumuşak dokuları tutmuş, kemik tutulumu yok
T4b	Tümör kemikleri invaze etmiş
T4c	Tümör komşu paranasal sinüsleri invaze etmiş
T4d	Beyin invazyonu mevcut
Rejyonel lenf nodları	
NX	Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu tutulumu yok
N1	Bölgesel lenf nodu tutulumu mevcut
Uzak metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

OYSHN: Oküler yüzeysel skuamöz hücre neoplazisi.

vuran ve klinik ve/veya histopatolojik olarak OYSHN tanısı alan 15 hasta dâhil edildi. Tüm hastalardan, yapılan işlemler hakkında bilgilendirilmiş onam belgesi alındı. Klinik tanı için tümörde klasik sesil, jelatinöz, papilliform yapı, besleyici damar ve lökoplaki varlığı ve limbal tutulum gibi OYSHN için daha önce belirtilen karakteristik klinik özellikler aranmış olup, muayene sırasında tümörün hareketliliği, sklera ve episkleraya olan fiksasyon durumu ve invazyon derinliği klinik olarak değerlendirildi. Herhangi bir düzeyde pigmentasyon içeren tümörler çalışmaya dâhil edilmedi. Hastaların demografik verileri, OYSHN gelişimi için kabul edilen risk faktörleri [sigara kullanımı, ultraviyole veya radyasyon maruziyeti, human papilloma virüsü (HPV) veya human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu, immünsüpresif ilaç kullanımı ve kornea nakli dâhil, diğer organ transplantasyonları] ve

daha önce uygulanan tedaviler not edildi. Tüm hastalardan tedavi öncesinde ve sonrasındaki her vizitte ön segment fotoğrafı alındı. Her vizitte lenf nodu muayenesi yapıldı, metastaz şüphesi olanlarda yumuşak doku ultrasonografisi (USG) ve kraniyal görüntüleme yapıldı. Tüm hastalarda histopatolojik değerlendirme yapılamadığı için AJCC evrelemesi referans olarak alındı. Topikal tedavide kullanılmak üzere 10 milyon IU IFN- α -2b (Intron A, Schering-Plough, Merck, ABD) solüsyonundan 1 mL alındıktan sonra 9 mL distile su ilave edilip 1 milyon IU/mL IFN- α -2b solüsyonu elde edildi. Hastalara, günlük kullanım için steril plastik damlalık şeklinde verilen solüsyonun +2-+8°C arasında saklanması tembih edildi. Subkonjonktival (SC) enjeksiyon için ise 3 milyon IU/0,5 ml IFN- α -2b solüsyonu hazırlanarak, standart olarak 0,5 mL perilezyonel enjeksiyon yapıldı. Hastaların 11'ine günde dört kez topikal damla (1 milyon IU/mL) ve SC enjeksiyon şeklinde IFN- α -2b tedavisi verilirken, dört hastada topikal IFN- α -2b tedavisi ile tümörde cerrahinin uygulanabileceği kadar küçülme sağlandıktan sonra cerrahi eksizyon yapıldı. Cerrahi sırasında tümör etrafındaki 4 mm salim konjonktival doku ile birlikte eksize edilip tümörün komşuluğundaki bulber konjonktivaya kriyoterapi uygulandıktan sonra

konjonktiva primer olarak sütüre edildi. SC enjeksiyon tümörün altına veya kenarına yapıldı, tümöre direkt enjeksiyon yapmamaya dikkat edildi. Topikal tedavi klinik olarak tam tümör regresyonu sağlandıktan sonra bir ay daha devam edecek şekilde günde dört damla olarak uygulandı. SC enjeksiyon yapılan hastalarda enjeksiyonlar haftada bir kez yapıldı. Hastalar birer aylık aralıklarla kontrollere çağırılarak görme keskinliği, tümör yanıtı, rezolüsyon zamanı ve komplikasyonlar değerlendirildi. Uzak metastaz şüphesi olan hastalarda bölgesel lenf nodu muayenesi, yumuşak doku USG ve kraniyal görüntüleme yapıldı.

BULGULAR

Hastaların altısı kadın, dokuzu erkek olup, yaş ortalaması 64,53±10,14 (50-82 yıl arası) idi (Tablo 2). Yedisinde sağ gözde, sekizinde sol gözde tümör mevcuttu. Bir hastada kseroderma pigmentozum, iki hastada kornea nakli (bir hastada aynı gözde, bir hastada diğer gözde) nedeni ile topikal siklosporin ve topikal kortikosteroid kullanımı öyküsü vardı. Bunun dışında iki hastada sigara kullanımı, iki hastada mesleki nedenlerle güneş maruziyeti öyküsü, iki hastada ise her iki risk faktörü birlikte mev-

TABLO 2: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Tutulan kadrant	Evre (AJCC-OSSN)	Önceki tedavi	Kliniğimizde uygulanan tedavi	SC enjeksiyon sayısı	Yanıt süresi (ay)	İzlem süresi (ay)
S.U.	72	K	Nazal	T3	-	SC ve topikal interferon	1	5	13
F.A.	60	K	Nazal, temporal, inferior	T3	-	SC ve topikal interferon	7	3	36
F.K.	60	K	Nazal	T3	-	SC ve topikal interferon	4	5	52
S.C.	77	K	Nazal	T3	-	SC ve topikal interferon	7	3	14
Y.A.Y.	73	E	Nazal	T1	-	SC ve topikal interferon	1	5	17
Ş.B.	62	K	Nazal	T3	-	SC ve topikal interferon	8	4	53
M.S.	63	E	Nazal	T3	-	SC ve topikal interferon	4	3	23
C.E.	62	K	Temporal	T3	-	SC ve topikal interferon	4	5	34
H.K.	78	E	Nazal	T1	-	Topikal interferon	-	12	17
N.A.	62	K	Nazal	T3	-	Topikal interferon	-	7	12
T.E.	50	E	Nazal	T3	-	Topikal interferon	-	7	34
A.İ.Z.	66	E	Temporal	T3	Cerrahi (bir kez)	SC ve topikal interferon+cerrahi	2		36
İ.N.Ö.	82	E	Nazal	T4a	Cerrahi (iki kez)	SC ve topikal interferon+cerrahi	2		13
H.Y.	50	E	Temporal	T3	Cerrahi (bir kez)	SC ve topikal interferon+cerrahi	6		57
F.K.	51	K	Nazal	T3	-	SC ve topikal interferon+cerrahi	4		18

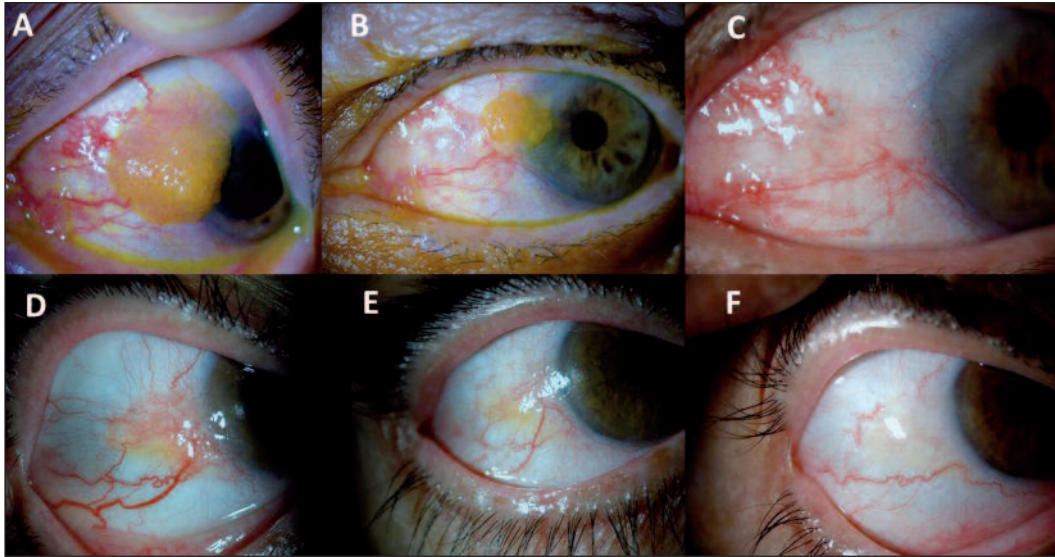
SC: Subkonjonktival.

cuttu. AJCC OYSHN sınıflamasına göre hastaların ikisi T1, 12'si T3 ve biri T4 evresinde idi. Tümör boyutları 2x2x2 mm-8x10x12 mm arasında değişmekte idi. On bir hastada nazal, üç hastada temporal ve bir hastada nazal kadranla birlikte inferior ve superior kadran tutulumu vardı (Resim 1A-F). Tüm hastalarda kornea tutulumu mevcuttu. Başvuru esnasında üç hastada dış merkezlerde uygulanmış cerrahi (bir hastada iki kez, iki hastada birer kez) öyküsü mevcut idi. Hastaların 11'ine topikal ve SC enjeksiyon şeklinde IFN- α -2b tedavisi uygulanırken, tümör çapı nispeten daha büyük olan dört hastada topikal IFN- α -2b tedavisi ile tümörde cerrahinin uygulanabileceği kadar küçülme sağlandıktan sonra cerrahi eksizyon yapıldı. Tek başına topikal+SC IFN- α -2b tedavisi verilen 11 (%100) hastanın tümünde tam kür sağlanırken, eksizyonel cerrahi öncesi topikal IFN- α -2b tedavisi verilen dört hastanın üçünde tam kür sağlandı ($p=0,086$). Tek başına topikal+SC IFN- α -2b tedavisi verilen hastalarda ortalama SC enjeksiyon sayısı $4,50\pm 2,67$ (1-8 arası) olup, tam kür süresi ortalama $5,36\pm 2,61$ (3-12 arası) ay idi. IFN- α -2b tedavisinin eksizyonel cerrahi ile kombine uygulandığı hastaların patoloji sonuçları ise sırasıyla skuamöz metaplazi, KIN (iki hasta) ve skuamöz hücreli kar-

sinom idi. Hastalar ortalama $28,60\pm 15,82$ (13-57) ay boyunca takip edildi. Tutulan gözdeki görme keskinliği tedavi öncesinde ortalama 0,42 (2,0-0 arası) logMAR düzeyinde olup, tedavi sonrasında da ortalama 0,41 (1,69-0 arası) logMAR olarak bulundu. Topikal ve SC IFN- α -2b tedavisi ile tam kür sağlanan hastaların hiçbirinde izlemlerde nüks veya yeni tümör gelişimine rastlanmadı. Hastaların hiçbirinde tedaviye bağlı allerjik veya toksik reaksiyon izlenmedi. Topikal IFN- α -2b tedavisi ile birlikte cerrahi eksizyon uygulanan ve daha öncesinde de başka merkezlerde iki kez eksizyon öyküsü bulunan skuamöz hücreli karsinomlu bir hastada postoperatif altıncı ayda ön kamara açısında histopatolojik olarak da doğrulanan glob invazyonu gelişti. Yumuşak doku USG ve orbita manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de orbital veya ekstraorbital invazyon ya da metastaz görülmeyen hastaya ekzanterasyon önerildi, fakat hasta ileri tedaviyi kabul etmedi.

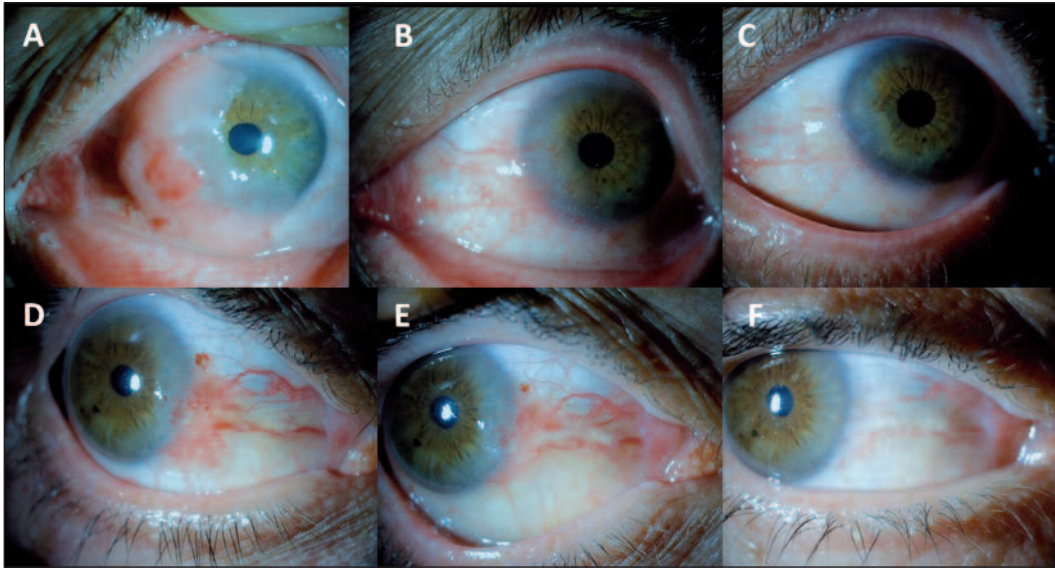
TARTIŞMA

OYSHN'ler genellikle ileri yaşlarda görülmekle birlikte, immün yetmezlikli veya kseroderma pigmentozumlu hastalarda daha erken yaşlarda görü-



RESİM 1: Oküler yüzey skuamöz hücre neoplazisi olan 77 yaşındaki kadın hastanın interferon- α -2b tedavisi öncesi (A), tedaviden iki ay sonraki (B) ve tedaviden beş ay sonraki görünüşleri (C). Altmış iki yaşındaki kadın hastanın interferon- α -2b tedavisi öncesi (D) tedaviden dört ay sonraki (E) ve tedaviden altı ay sonraki görünüşleri (F).

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



RESİM 2: Oküler yüzey skuamöz hücre neoplazisi olan 60 yaşındaki erkek hastanın interferon- α -2b tedavisi öncesi (A), Tedaviden iki ay sonraki (B) ve tedaviden dört ay sonraki görünümüleri (C). Oküler yüzey skuamöz hücre neoplazisi olan 62 yaşındaki erkek hastanın interferon- α -2b tedavisi öncesi (D), Tedaviden iki ay sonraki (E) ve tedaviden beş ay sonraki görünümüleri (F).

(Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

lebilmektedir. Geniş ölçekte kabul gören diğer risk faktörleri ise sigara kullanımı, ultraviyole veya radyasyon maruziyeti, HPV veya HIV enfeksiyonu, immünsüpresif ilaç kullanımı ve kornea nakli dâhil diğer organ transplantasyonlarıdır.⁵ Kornea nakli olgularında uzun süreli topikal kortikosteroid veya siklosporin kullanımı skuamöz tümör gelişme riskini artırmaktadır. Ramasubramanian ve ark., kornea nakli yapılan ve uzun süre topikal kortikosteroid kullanımı öyküsü olan dört hastada OYSHN'ye rastlandığını bildirmişlerdir.⁶ Hastalara kornea naklinden ortalama 36 ay sonra OYSHN tanısı konulmuş olup, ikisinde konjonktiva ve limbusta, ikisinde ise greftte tümör geliştiği bildirilmiştir.⁶ Hastalarımızın birinde kseroderma pigmentozum, ikisinde ise kornea nakli nedeni ile topikal siklosporin ve kortikosteroid kullanımı öyküsü vardı. Kornea nakli hastalarının birinde altı yıl sonra nakil yapılan gözde, diğerinde ise beş yıl sonra diğer gözde OYSHN gelişti. Her iki hastada da sistemik immünsüpresif ilaç alımı öyküsü yoktu.

OYSHN'ler tedavi edilmedikleri takdirde lokal invazyon gösterebilen, nadiren uzak metastaz yapan düşük dereceli tümörlerdir. Bu neoplazilerin geleneksel tedavisi cerrahi eksizyon ve kriyo-

terapidir. Fakat özellikle büyük tümörlerde cerrahi ile yapılan geniş konjonktival ve limbal doku rezeksiyonları limbal yetmezlik, korneal skar gelişimi ve fornikte daralma riskini de beraberinde getirmektedir. Güncel kanıtlar, bu tümörlerde makroskobik sınırın ötesinde mikroskobik yayılımın da sık görüldüğünü desteklemektedir.⁷⁻⁹ Cerrahi sınırın temiz olduğu hastalarda dahi hatırı sayılır oranlarda nüks gelişebileceği bildirilmektedir.⁷ Bu tümörlerde kornea ve konjonktiva biyopsi örneklerinin gevrek yapısı frozen incelemeyi güçleştirmektedir.⁸ Ayrıca, bu tümörlerdeki görece yüksek multifokalite oranı da cerrahi başarıyı düşüren bir diğer etkidir.⁹ Cerrahi sınırda tümör varlığında nüks olasılığı önemli ölçüde artmaktadır.⁵ Nüksleri önlemek için eksizyon sınırlarına uygulanan kriyoterapi ise konjonktivada skar ve fornikte deformite oluşumuna neden olabilmektedir.

OYSHN'lerde topikal kemoterapi için en sık tercih edilen ajanlar mitomisin C (MMC), 5 florourasil ve IFN- α -2b'dir. Bu ilaçların oküler yüzeyde iyi dağılım göstermesi ve subklinik tümörlere dahi etki edebilmesi, cerrahinin yapılamayacağı hastalarda da uygulanabilmesi, limbal yetmezlik riskinin düşük olması, daha az morbi-

diteye yol açması ve uygulamanın basit olması topikal kemoterapinin öne çıkan avantajlarıdır.⁴ Diğer taraftan, bu tedavinin uygulanabileceği hastaların seçimi için iyi bir klinik tecrübe ve dikkatli bir biyomikroskopik değerlendirmeye ihtiyaç vardır. Klinik muayene ile lezyonun derinliğini anlamak güç olabilmekle birlikte, derin yerleşimli tümörler sklera tutulumundan dolayı daha az hareketlidir. Tanıda güçlük çekilen hastalarda toluidin mavisi ve ön segment optik koherens tomografisi faydalı olabilmektedir.^{10,11} Tanı amaçlı yapılacak insizyonel biyopsinin tümör hücrelerini salim alanlara ekebileceği unutulmamalıdır.¹² OYSHN'lerde topikal kemoterapi primer tedavi yöntemi olarak kullanılabilirdiği gibi, cerrahi yapılacak hastalarda ameliyattan önce tümör kitlesinin azaltılması için, cerrahi sırasında kriyoterapi yerine veya postoperatif dönemde cerrahi sınırdaki tümör varlığı ve nüks durumlarında da kullanılabilir. Topikal kemoterapi bu nedenle özellikle cerrahinin yapılmadığı, oküler yüzeyde geniş yayılım gösteren veya kornea tutulumu olan tümörler için önemli bir tedavi alternatifidir.¹² Topikal kemoterapi için en ideal ilaç ise toksisitesi görece daha az olan ve özellikle son yıllarda öne çıkan IFN- α -2b'dir. Ciddi yan etkilere yol açmaksızın uzun süre kullanılabilmesi IFN- α -2b'nin önemli bir avantajıdır. Topikal veya SC enjeksiyon şeklinde uygulanan bu ilaç genellikle çok iyi tolere edilmekle birlikte, bazı hastalarda konjonktival hiperemi, iritasyon, foliküler hipertrofi, dev papiller konjonktivit, korneada epitel defekti ve grip benzeri sendrom gibi yan etkilerin gelişebileceği bildirilmektedir.¹³ 5-fluorourasil de topikal olarak kullanılabilir. Birlikte, yan etkileri IFN- α -2b'ye göre daha fazla olduğundan uzun süre kullanımı kısıtlıdır.⁴ Mitomisin C ise alkilleyici bir ajan olup, sitotoksik ve antiproliferatif etki göstermektedir.⁹ Bu ajanın cerrahi sırasında ya da topikal olarak kullanılması ile konjonktival hiperemi, punktate epitelyopati, gözyaşı stabilitesinde bozulma, goblet hücrelerinde azalma, skuamöz metaplazi, lakrimal kanalda stenoz, limbal hücre kaybı ve korneal incelme veya skar gelişimi gibi glob perforasyonu ve göz kaybına dek varabilen ciddi yan etkiler görülebilmektedir.^{12,14-16}

IFN'ler doğal savunma mekanizmasında yer almakta olup, OYSHN'nin tedavisinde hâlihazırda ruhsat dışı olarak kullanılmaktadır. Literatürde OYSHN tedavisinde IFN- α -2b kullanımı ile yüksek başarı oranları bildirilmektedir.^{13,17,18} Schechter ve ark.nın yaptığı çalışmada, KIN olan 28 olgunun 27 (%96,4)'ünde tek başına topikal IFN- α -2b tedavisi ile tam kür sağlandığı bildirilmiştir.¹⁷ Sanked ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, 1 mL/TU topikal IFN- α -2b uygulanan 23 (%100) hastanın tümünde yanıt alındığı, 19 (%83) hastada ise tam kür sağlandığı rapor edilmiştir.¹³ Aynı çalışmanın devamı niteliğindeki diğer bir yayında ise cerrahi ile kombine topikal IFN- α -2b tedavisi uygulanan 81 hastada tam kür oranları Tis için %90, T1 ve T2 evre tümörlerde %100, T3 evre tümörlerde %94 ve T4 evresindeki tümörlerde %100 olarak bildirilmiştir.¹⁹ Sturge ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise KIN olan 15 hastaya tek başına IFN- α -2b tedavisi verilirken, 14 hastaya ise bu tedavi cerrahi ile kombine olarak verilmiş ve hastalar ortalama 35 ay takip edilmiştir.¹⁸ Çalışmanın sonucunda her iki yöntemin etkinliğinin birbirine yakın olarak bulunduğu bildirilmiştir. Literatürde cerrahi sonrasındaki nüks oranları ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar bildirilmektedir.^{5,7,12,18,20} OYSHN nedeni ile cerrahi yapılan 389 hastanın değerlendirildiği geniş bir seride, cerrahi sonrasındaki nüks oranları birinci yıl sonunda %10, beşinci yıl sonunda ise %21 olarak bildirilmiştir.²⁰ Topikal kemoterapi sonrasındaki nüks oranlarının değerlendirildiği başka bir çalışmada ise tek başına MMC kullanılan hastaların %15,1'inde, MMC ve IFN- α -2b'nin kombine kullanıldığı hastaların %20'sinde ve tek başına IFN- α -2b kullanılan hastaların %4'ünde nüks geliştiği bildirilmiştir.¹² Nüks gelişimi için geçen süre ortalama 23 ay olup, tedavi öncesinde cerrahi eksizyon öyküsü olması nüks gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, daha önce tek başına cerrahi uygulanan hastalarda diğer tedavi kombinasyonlarının uygulandığı hastalara göre daha erken nüks geliştiği ve nüks gelişimi ile yaş, cinsiyet, lezyonun lokalizasyonu ve tedavi süresi arasında bir ilişkiye rastlanmadığı bildirilmiştir.¹²

Bizim çalışmamızda, tek başına IFN- α -2b tedavisi alan 11 (%100) hastanın tamamında tam kür sağlanmıştır. IFN- α -2b tedavisi sonrasında cerrahi uygulanan diğer dört hastanın üçünde nüks izlenmez iken daha önce dış merkezlerde iki kez cerrahi geçirme öyküsü bulunan bir hastada ise postoperatif altıncı ayda glob invazyonu geliştiği görülmüştür. Bu hastada, mükerrer yetersiz cerrahi eksizyon öyküsü bulunması nedeni ile zaten başarı şansı düşük idi.

Topikal ve subkonjonktival IFN- α -2b tedavisi, OYSHN tedavisinde uygun hastalarda cerrahi tedaviye alternatif olarak veya cerrahi ile kombine edilerek uygulanabilecek etkili ve güvenilir bir yöntemdir. Yalnızca IFN- α -2b verilmesi planlanan hastalar dikkatli bir klinik muayeneden geçirilmeli, tedavi başladıktan sonra yakın aralıklarla izlem yapılmalı ve tedaviye yeterli yanıt alınamayan hastalar mutlaka cerrahi eksizyon ve histopatolojik olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39(6):429-50.
- Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):3-24.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Carcinoma of the conjunctiva. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010. p.531-7.
- Kim JW, Abramson DH. Topical treatment options for conjunctival neoplasms. *Clin Ophthalmol* 2008;2(3):503-15.
- Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumours. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):808-15.
- Ramasubramanian A, Shields CL, Sinha N, Shields JA. Ocular surface squamous neoplasia after corneal graft. *Am J Ophthalmol* 2010;149(1):62-5.
- 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(3):485-92.
- Buus DR, Tse DT, Folberg R, Buus DR. Microscopically controlled excision of conjunctival squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1994;117(1):97-102.
- Hirst LW. Randomized controlled trial of topical mitomycin C for ocular surface squamous neoplasia: early resolution. *Ophthalmology* 2007;114(5):976-82.
- Romero IL, Barros JN, Martins MC, Ballalai PL. The use of 1% toluidine blue eye drops in the diagnosis of ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* 2013;32(1):36-9.
- Kieval JZ, Karp CL, Abou Shousha M, Galor A, Hoffman RA, Dubovy SR, et al. Ultra-high resolution optical coherence tomography for differentiation of ocular surface squamous neoplasia and pterygia. *Ophthalmology* 2012;119(3):481-6.
- Besley J, Pappalardo J, Lee GA, Hirst LW, Vincent SJ. Risk factors for ocular surface squamous neoplasia recurrence following treatment with topical mitomycin C and interferon alpha-2b. *Am J Ophthalmol* 2014;157(2):287-293.e2.
- Shah SU, Kaliki S, Kim HJ, Lally SE, Shields JA, Shields CL. Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: outcomes based on American Joint Committee on Cancer classification. *Arch Ophthalmol* 2012;130(2):159-64.
- Rodop Özgür Ö, Erdoğan N, Oral Y, Doğan ÖK. [Efficacy of surgical excision in combination with mitomycin C and postoperative topical 0.002% mitomycin c administration for treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia]. *Turk J Ophthalmol* 2011;41(3):138-42.
- Gökmen Soysal H, Yazar Z. [The efficacy of postoperative topical mitomycin C in the treatment of conjunctival epithelial neoplasia]. *Turk J Ophthalmol* 2008;38(6):464-7.
- Erkılıç K, Özkiriş A, Öner A, Köse ZA, Karaman B, Doğan H. [The results of surgical excision combined with mitomycin-C application in the treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia]. *Turk J Ophthalmol* 2002;32(5):737-40.
- Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, Smith EF, Velasquez GE. Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Cornea* 2002;21(1):6-11.
- Sturges A, Butt AL, Lai JE, Chodosh J. Topical interferon or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology* 2008;115(8):1297-302.
- Shields CL, Kaliki S, Kim HJ, Al-Dahmash S, Shah SU, Lally SE, et al. Interferon for ocular surface squamous neoplasia in 81 cases: outcomes based on the American Joint Committee on Cancer classification. *Cornea* 2013;32(3):248-56.
- Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology* 2012;119(10):1974-81.