

# Tekrarlayan Konjonktival İntraepitelyal Neoplazi Tedavisinde Topikal İnterferon Alfa-2b: Üç Yıllık İzlem Sonuçları

## Topical Interferon Alfa-2b Treatment in Recurrence of Conjunctival Intraepithelial Neoplasia: Three Years Follow Up Results: Case Report

Nedime ŞAHİNOĞLU KEŞKEK,<sup>a</sup>  
Aysel PELİT<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
Başkent Üniversitesi  
Dr. Turgut Noyan Adana Uygulama ve  
Araştırma Merkezi,  
Adana

Geliş Tarihi/Received: 20.01.2015  
Kabul Tarihi/Accepted: 19.08.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Nedime ŞAHİNOĞLU KEŞKEK  
Başkent Üniversitesi  
Dr. Turgut Noyan Adana Uygulama ve  
Araştırma Merkezi,  
Göz Hastalıkları AD, Adana,  
TÜRKİYE/TURKEY  
nedime\_sahin@yahoo.com

**ÖZET** Konjonktival intraepitelyal neoplazi, epitel tabakasını etkileyen, fakat bazal membranı aşmayan konjonktiva epitel hücre displazisidir. Hastalığın klasik tedavisi cerrahi rezeksiyon ve kriyoterapidir, ancak postoperatif yüksek nüks oranları izlenebilmektedir. Mitomisin C ve interferon alfa-2b gibi değişik tedavi seçenekleri nüksleri önlemek amacıyla kullanılabilir. Bu çalışmada, kriyoterapi ile kombine edilen cerrahi eksizyondan sekiz ay sonra nüks gelişen ve topikal interferon alfa-2b tedavisine yanıt veren bir konjonktival intraepitelyal neoplazi olgusu sunulmuştur. Topikal interferon tedavisinden sonraki üç yıllık izlemde nüks görülmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İnterferon alfa-2b; konjuktival tümörler; nüks

**ABSTRACT** Conjunctival intraepithelial neoplasia is dysplasia of the conjunctival epithelium that affects the epithelium layer without basal membrane invasion. Traditional management of the disease is surgical excision in association with cryotherapy with high recurrence rates. Different therapeutic options like mitomycin C and interferon alfa-2b have been used to prevent recurrences. In this case report, we aimed to present a case of conjunctival intraepithelial neoplasia, which was relapsed eight months after surgical excision combined with cryotherapy, and responded to topical interferon alfa-2b treatment. During a follow up period of three years after topical interferon alfa 2b treatment there was no recurrence of disease.

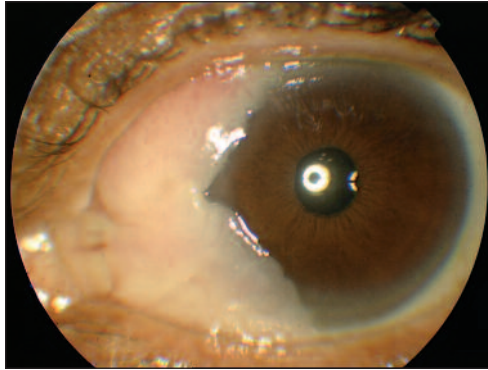
**Key Words:** Interferon alfa-2b; conjunctival neoplasms; recurrence

Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2016;25(2):135-7

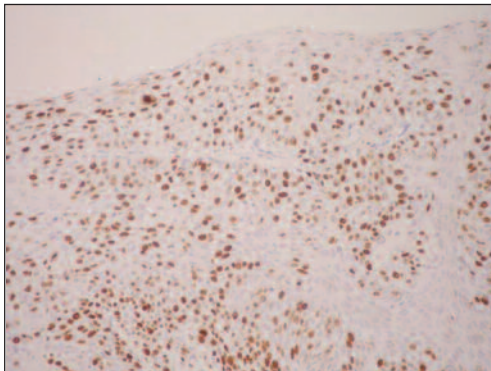
**K**onjonktivanın yüzey epitelinden kaynaklanan epitel hücre neoplazileri epitel tabakasında sınırlı kaldığında konjonktival intraepitelyal neoplazi (KIN) olarak karşımıza çıkmaktadır. KIN’de sınıflama, anormal hücre proliferasyonunun yaygınlığına göre yapılmaktadır. Anormal hücre proliferasyonu epitelin sadece bir kısmında mevcut ise hafif, tüm epitelde ise ağır olarak adlandırılmaktadır.<sup>1</sup> KIN klinik olarak interpalpebral aralıkta limbusa komşu alanda pembe jelatinimsi kabarık lezyon şeklinde görülmektedir.<sup>1</sup> KIN’de standart tedavi seçeneği cerrahi eksizyon ve kriyoterapi olmakla birlikte, topikal mitomisin C, interferon (IFN) alfa-2b gibi antineoplastik ajanlar da tedavide yerini almıştır.<sup>1,2</sup> Bu çalışmada, KIN tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

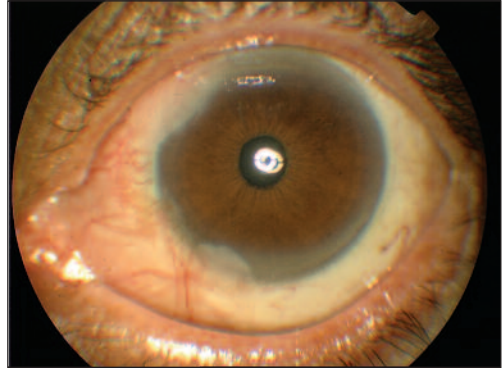
Elli sekiz yaşındaki erkek olgu, sol gözde bir yıldır bulunan ve giderek büyüyen kitle şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Olgunun yapılan göz muayenesinde görmeleri her iki gözde tam, göz içi basınçları sağ ve solda 14 mmHg olup, normoton idi. Biyomikroskopik muayenede sağ göz ön segment yapıları normal olarak izlendi. Sol göz nazal bulber konjunktivada limbusu aşmış korneaya uzanan kabarıklık, jelatinöz görünümlü lezyon izlendi (Resim 1). Her iki gözün fundus incelemesi normal bulundu. KIN ön tanısı düşünülerek, lezyonun cerrahi rezeksiyonu ve kriyoterapi uygulandı. Olgudan bilgilendirilmiş olur formu alındı. Histopatolojik incelemede konjunktivada epitelde metaplazi, ağır derecede displazi izlendi. Ki-67 ile yapılan boyamada tüm epitel katında proliferasyon görüldü (Resim 2). Cerrahi sınırların temiz olduğu bildirildi.



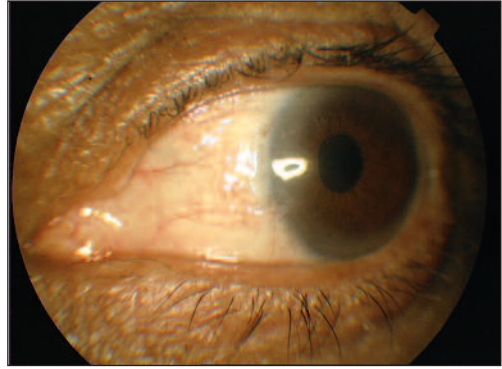
**RESİM 1:** Sol gözde nazal bulber konjunktivada jelatinöz görünümlü lezyon. (Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 2:** Histopatolojik inceleme. Ki-67 ile yapılan boyamada tüm epitel katında proliferasyon izleniyor (İmmünohistokimyasal boyama, x200). (Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 3:** Olgunun postoperatif sekizinci aydaki kontrolünde nüks izleniyor. (Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)



**RESİM 4:** Olgunun son kontrol muayenesindeki görünümü. (Renkli hâli için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/oftalmoloji-dergisi/1300-0365/>)

Tedaviden sekiz ay sonra olgu kliniğimize nüks ile başvurdu (Resim 3). Topikal IFN alfa-2b (1 milyon IU/mL) tedavisi planlandı. Doz ilk ay günde dört kez birer damla olarak başlandı. Bir ay sonraki kontrolde lezyon küçülmeye başladı. Doz her ay birer damla azaltılarak, topikal IFN alfa-2b tedavisine devam edildi. Üçüncü ayda lezyon tamamen kayboldu. Dördüncü ayın sonunda tedavi sonlandırıldı. Topikal IFN alfa-2b tedavisinin kesilmesinden sonra, üç yıldır kliniğimizde izlemde olan olgunun kontrollerinde nüks izlenmedi (Resim 4).

## TARTIŞMA

Konjunktivanın epitelyal neoplazileri sıklıkla ileri yaşta ve erkeklerde görülmektedir. KIN'de klasik tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon ve kriyoterapidir. Bu tümörlerde cerrahi sınırlar tam olarak belirlenemediği için cerrahi eksizyon sonrası nüks yüksek oranlarda görülebilmektedir.<sup>3</sup> Nüks oranını azaltmak amacıyla mitomisin C ve IFN alfa-2b gibi

antineoplastik ajanlar primer tedavi yöntemi olarak veya cerrahi tedaviye ek olarak kullanılabilir. <sup>4,5</sup> Mitomisin C'nin oküler yüzeye toksik olduğu bildirilmiştir. <sup>6</sup> IFN alfa-2b'nin oküler yüzeye toksik olmadığı bilinmektedir. <sup>7,8</sup>

Shields ve ark., oküler yüzey skuamöz hücreli neoplazisi olan 81 gözü içeren çalışmalarında cerrahi ile kombine edilen IFN alfa-2b tedavisinin %95 oranında hastalığı kontrol altına aldığını bildirmişlerdir. <sup>9</sup> Literatürde kombine tedaviyi öneren çalışmalara ek olarak, tek başına topikal IFN alfa-2b tedavisinin etkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. <sup>2,10,11</sup>

Sturges ve ark., cerrahi rezeksiyon ve topikal IFN uygulamasını karşılaştırdıkları çalışmalarında, nüksün izlenmediği izlem süreleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. <sup>2</sup> Bununla birlikte, topikal IFN alfa-2b tedavisi ile limbal kök hücre hasar riskinin daha az olduğunu ve bu tedavinin mikroskobik düzeydeki hastalığa da etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Muñoz ve ark., KIN olan 22 kişilik hasta grubunda IFN alfa-2b ile %91 başarı oranı sağladıklarını bildirmişlerdir. <sup>11</sup> Çalışmalarında tümör gerilemesinin ortalama 3,5 ayda olduğunu, fakat ultraviyole seviyelerinin fazla olduğu güneşli böl-

gelerde bu sürenin daha uzun olabildiğini ortaya çıkarmışlardır. Biz olgumuzda tümörün üçüncü ayda kaybolduğunu gördük.

Galor ve ark., topikal IFN alfa-2b'nin dozlarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, 1-3 milyon IU/mL dozları arasında tedavi başarısı ve nüks oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. <sup>12</sup> Biz olgumuzda 1 milyon IU/mL dozunu kullandık ve başarılı sonuç elde ettik.

Nanji ve ark., oküler yüzey skuamöz hücreli neoplazisi olan hastalarda cerrahi eksizyon ve IFN tedavisini karşılaştırdıkları çalışmalarında, nüks oranlarında fark bulunmadığını bildirmişlerdir. <sup>13</sup>

Olgumuzda klasik tedavi olan tümör rezeksiyonu ve kriyoterapiden sekiz ay sonra hastalığın nüks ettiği görülmüştür. Topikal IFN alfa-2b tedavisi ile nüks eden tümörde gerileme sağlanmış ve üç yıllık izlemede nüks görülmemiştir. Literatürdeki çalışmalarda tedavi sonrası izlem süreleri 12-24 ay arasında değişmektedir. <sup>7-9,12</sup>

Olgumuzun izlem süresi 36 ay olup, bu süre içinde nüks izlenmemiştir. Bu olgu ile topikal IFN alfa-2b tedavisinin etkili olduğu gözlemlenmiştir. IFN alfa-2b tedavisi, KIN'lerde etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

- Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49(1):3-24.
- 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.
- 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(1):98-103.
- Rodop Ozgur O, 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.
- Yağcı A. [New developments in ocular surface squamous neoplasia]. *Turk J Ophthalmol* 2014;44(Özel Sayı):8-14.
- Wu KY, Hong SJ, Huang HT, Lin CP, Chen CW. Toxic effects of mitomycin-C on cultured corneal keratocytes and endothelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999;15(5):401-11.
- 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.
- Boehm MD, Huang AJ. Treatment of recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa 2b. *Ophthalmology* 2004;111(9):1755-61.
- 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.
- Pérez de Arcelus M, Aranguren M, Andonegui J. [Topical interferon alfa-2b for primary treatment of conjunctiva-cornea intraepithelial neoplasia]. *An Sist Sanit Navar* 2012;35(1):137-41.
- Muñoz de Escalona Rojas JE, García Serrano JL, Cantero Hinojosa J, Padilla Torres JF, Bellido Muñoz RM. Application of interferon alpha 2b in conjunctival intraepithelial neoplasia: predictors and prognostic factors. *J Ocul Pharmacol Ther* 2014;30(6):489-94.
- Galor A, Karp CL, Chhabra S, Barnes S, Alfonso EC. Topical interferon alpha 2b eye drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study. *Br J Ophthalmol* 2010;94(5):551-4.
- Nanji AA, Moon CS, Galor A, Sein J, Oellers P, Karp CL. Surgical versus medical treatment of ocular surface squamous neoplasia: a comparison of recurrences and complications. *Ophthalmology* 2014;121(5):994-1000.