

Oküler Yüzey Skuamöz Neoplazili Hastalarda Monoterapi ya da Adjuvan Tedavi Olarak Topikal İnterferon Alfa-2b

Topical Interferon Alpha-2b as a Monotherapy or Adjuvant Treatment in Patients with Ocular Surface Squamous Neoplasia

Mahmut KAYA,^a
Zeynep ÖZBEK^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 26.08.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mahmut KAYA
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
mahmutkaya78@yahoo.com

ÖZET Amaç: Oküler yüzey skuamöz neoplazileri (OYSN)'nin tedavisinde topikal interferon alfa-2b (IFN- α -2b) uygulama etkinliğinin değerlendirilmesidir. **Gereç ve Yöntemler:** Klinik ve histopatolojik olarak OYSN tanısıyla topikal IFN- α -2b tedavisi verilen ve en az 6 ay takibi yapılan hastalar çalışmaya alındı. OYSN'li 6 hastanın 6 gözü günde 4 kez IFN- α -2b (1.000.000 IU/mL) ile lezyon gerilemesi gözlenene kadar tedavi edildi. Takipler, klinik ve histopatolojik olarak OYSN tanılı lezyonlarda tam gerileme gözlenene kadar iki haftada bir yapıldı. Hastalar, klinik olarak lezyonda tam gerileme sağlandıktan sonra 1 ay süre ile topikal IFN- α -2b tedavisine devam edildi. **Bulgular:** Altı hastanın ortalama yaşı 62,0 \pm 11,26 (44-73) yıl ve tedavi sonrası takip süresi 32,2 \pm 26,2 (6-62) ay idi. İki olguda IFN- α -2b tedavi öncesi lezyon altına deksametazon ve bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştı. Topikal IFN- α -2b ile OYSN lezyonunda 5 gözde tam ve 1 gözde kısmi gerileme saptandı. IFN- α -2b tedavisine ek olarak en az 6 ay süre ile siklosporin %0,05 damla tedavisi (günde 2-3 kez) kullanıldı. OYSN'nin ortalama gerileme zamanı 2,16 \pm 1,21 (1-4) ay idi. Bir olguda IFN- α -2b kullanımına bağlı orta derecede konjonktival hiperemi ve folliküler konjonktivit gözlemlendi. **Sonuç:** OYSN'li hastaların tedavisinde topikal IFN- α -2b'nin monoterapi ve adjuvan tedavi olarak kullanılması etkin ve güvenilir bulundu.

Anahtar Kelimeler: Konjonktiva; kornea kenarları; interferon alfa-2b; uygulama, topikal

ABSTRACT Objective: To evaluate the efficacy of topical interferon alpha-2b (IFN- α -2b) administration for the treatment of ocular surface squamous neoplasias (OSSN). **Material and Methods:** Patients who underwent topical IFN- α -2b eye-drops for treatment of presumed primary OSSN lesions (clinically and histopathologically), and followed up for at least six months were enrolled. Six eyes of 6 consecutive patients with OSSN treated by recombinant topical IFN- α -2b drops (1.000.000 IU/ml) 4 times daily until lesion resolution was noted. Follow-up was performed bi-weekly until there was complete clinical resolution of the presumed OSSN lesions. Patients were to continue topical IFN- α -2b drops for 1 month after clinical resolution. **Results:** The average age of the 6 patients were 62.0 \pm 11.26 (44-73) years and post-treatment follow-up duration was 32.2 \pm 26.2 (6-62) months. Dexamethasone and bevacizumab were injected subconjunctivally prior topical IFN- α -2b treatment in two patients. Complete resolution of the OSSN lesions was revealed in five eyes, and partial resolution in one eye with topical IFN- α -2b. Cyclosporine (0.05%) drops treatment (2-3 times a day) was used for at least 6 months in addition to topical IFN- α -2b therapy. The average time to OSSN resolution was 2.16 \pm 1.21 (1-4) months. Mild conjunctival hyperemia and follicular conjunctivitis was observed in one patient related with the use of IFN- α -2b. **Conclusion:** Topical IFN- α -2b as a monotherapy or adjuvant treatment was found an effective and reliable agent in treatment of OSSN.

Keywords: Conjunctiva; limbus corneae; interferon alpha-2b; administration, topical

Oküler yüzeysel skuamöz neoplazileri (OYSN), oküler yüzeyin prekanseröz bir lezyonudur.^{1,2} Konjonktivanın yüzeysel epitelinden kaynaklanan yassı epitel hücreli neoplazileri, yüzeysel epitelinde sınırlı kalabilir veya bazal membranı geçerek alttaki stromaya yayılmış invaziv yassı hücreli karsinomalar şeklinde karşımıza çıkabilirler.³ Günümüzde epitelde sınırlı kalan tipi için KİN terimi kabul görmeye birlikte, bazı araştırmacılar displazi veya karsinoma in situ terimlerini tercih etmektedir.⁴ Konjonktival intraepitelyal neoplazi (KİN) terimi, 1978 yılında Pizzarello ve Jakobiec tarafından, servikal intraepitelyal neoplazi için geliştirilmiş intraepitelyal tümörlerin genel patolojik sınıflamasına uygun olarak önerilmiştir.⁵ OYSN, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde en yaygın konjonktival malignansi ve erişkin popülasyonda 3. en yaygın oküler tümör olarak raporlanmıştır. OYSN insidansı coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermekle birlikte 0,13-1,9/100.000 arasındadır.⁶ OYSN orta ve ileri yaşlarda, sıklıkla erkeklerde, immün yetmezliği olan kişilerde, özellikle AIDS'li hastalarda görülmektedir.^{6,7}

Tipik olarak bu lezyonlar; çoğunlukla interpalpebral aralıkta, limbusa yakın yerleşmiş, pembe, jelatinimsi, sesil ve hafif kabarık olarak izlenmektedir. Daha az yaygın olarak da forniks ya da tarsal konjonktivada görülebilirler. OYSN, komşu kornea epitelini içine değişken mesafelerde yayılabilir. Klinik olarak hiperkeratoza ikincil lezyon üzerinde lökoplaki (beyaz plak) meydana gelebilir.⁸ Günümüzde OYSN'nin etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. En olası açıklama multifaktöriyel nedenlere bağlı olabileceğidir. Bilinen birçok faktör, bu neoplazinin gelişmesine katkı sağlayabilmektedir. En önemli risk faktörlerine ise ileri yaş, ultraviyole ışınları, HPV Tip 16-18 enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, kseroderma pigmentozum, sıcak iklim, beyaz ırk, sigara kullanımı, petrol ürünleri ile temas gösterilmektedir.^{7,9-11}

OYSN'de cerrahi eksizyon, geleneksel tedavi seçeneğidir. Basit cerrahi tedavi ile OYSN'nin tam tedavisi zordur ve yüksek nüks oranları bildirilmiştir.^{3,12} Eksizyondan sonra nüksü azaltmak amacıyla ek tedavi olarak kriyoterapi ve radyoterapi

kullanılmaktadır.^{6,13} Günümüzde, OYSN'nin primer tedavisinde interferon alfa-2b (IFN- α -2b), mitomisin-C (MMC) ve 5-fluorourasil (5-FU) gibi kemoterapötik ajanlar kullanılmaktadır.¹⁴⁻¹⁷ Bu ajanlar özellikle difüz yayılım gösteren ya da nüks tümörlerde faydalıdır.

Çalışmamızda, klinik ya da histopatolojik olarak OYSN tanısı konulmuş 6 hastada topikal IFN- α -2b'nin monoterapi ve adjuvan tedavi olarak kullanımının etkinliği ve güvenirliliği değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu retrospektif girişimsel olgu serisinde, klinik ya da histopatolojik olarak OYSN tanısıyla topikal IFN- α -2b tedavisi almış olan, 6 hastanın (4 erkek, 2 kadın) 6 gözü çalışmaya alındı. Kliniğimiz Kornea Biriminde tedavi ve takibi yapılan OYSN tanılı hastaların dosya kayıtları geriye dönük olarak detaylı incelendi. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonunda kabul edilen prensiplere uygun bir şekilde yürütülmüş olup, dâhil edilen bütün katılımcılara çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Çalışmaya, OYSN tanısıyla monoterapi ya da adjuvan tedavi olarak topikal IFN- α -2b (Intron A®, Merk&Co., Inc., ABD) tedavisi alan ve tedavi bitiminden sonra en az 6 ay düzenli takibi yapılan hastalar dâhil edildi. Bütün hastalara lezyon kaybolana kadar, standart günde 4 kez topikal IFN- α -2b (1.000.000 IU/mL) tedavisi başlandı. İlave tedavi olarak en az 6 ay süre ile siklosporin %0,05 (Restasis® %0,05, Allergan, Inc., ABD) damla tedavisi (günde 2-3 kez) ve destekleyici tek doz lubrikan damlalar (Refresh®, Allergan, Inc., ABD ya da Optive®, Allergan, Inc., ABD) ilave edildi. Kornea ve konjonktivadaki lezyon boyutu biyomikroskopta "slit" şeklindeki ışık hüzmeleri ile hem horizontal hem de vertikal düzlemde ölçülerek hesaplandı. Topikal IFN- α -2b tedavisine alınan yanıt, klinik olarak intraepitelyal neoplazi boyutunun küçülmesi ya da lezyonun tamamen kaybolması olarak değerlendirildi. Hastalar tümöral lezyonda gerileme ve nüks açısından aynı hekim tarafından değerlendirildi. Bütün kontrollerde görme keskinliği, biyomikroskopik muayene ile lezyon durumu ve 6 ayda bir yapılan fundus muayeneleri kaydedildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 6 hastanın yaş ortalaması $62,0 \pm 11,26$ (44-73) yıl idi. Hastaların 2'sinde sağ gözde, 4'ünde sol gözde lezyon saptandı. Bütün hastalarda OYSN limbal yerleşimli idi. Lezyonun kadransal yerleşimi, 3 gözde temporal bulber konjonktivada, 2 gözde nazal bulber konjonktivada ve 1 gözde alt bulber konjonktivada olduğu gözlemlendi. Tümörle lezyonların ortalama bazal çapı 6.20 (2-10) mm olarak ölçüldü. Hastaların 2'sinde primer tedavi olarak cerrahi eksizyon yapıldı ve bu 2 hastanın 1'inde cerrahi eksizyona adjuvan topikal IFN- α -2b kullanıldı. Diğer hastada ise cerrahi eksizyondan 38 ay sonra nüks gelişmesi üzerine topikal IFN- α -2b tedavisi başlandı. Dört hastaya primer tedavi olarak topikal IFN- α -2b başlandı. Dört olgunun 1'inde topikal IFN- α -2b tedavisinden 17 yıl önce dış merkezde cerrahi eksizyon uygulanmış olduğu öğrenildi. Dört hastanın 3'ünde ise herhangi bir cerrahi öykü mevcut değildi. Topikal IFN- α -2b tedavisi ile 6 olgunun 5 (%83,3)'inde tam rezolüsyon görülür iken, 1 (%16,7)'inde ise kısmi rezolüsyon gözlemlendi. Kısmi küçülme saptanan bu olguya total cerrahi eksizyon uygulandı. Topikal IFN- α -2b tedavisine kısmi cevap veren olgumuz, öncesinde dış merkezde primer eksizyon uygulanan olgu idi. Çalışma kapsamında değerlendirilen 6 olguda, topikal IFN- α -2b tedavisi ile ortalama $2,16 \pm 1,21$ (1-4) ay da lezyonda gerileme saptandı. Beş (%83,3) olgumuzda, lezyonda klinik olarak gerileme başladıktan sonra en az 1 ay süre ile topikal IFN- α -2b tedavisine devam edildi. Tüm hastaların demografik, klinik ve tedavi özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Bir (%16,7) hastada, topikal IFN- α -2b kullanımına bağlı orta derecede konjonktival hiperemi ve foliküler konjonktivit gelişmesi üzerine ilaç kesildi. İlaç bırakıldıktan 14 gün sonra oküler toksisite bulgularında tam düzelme gözlemlendi. Tedavi sonrası ortalama izlem süresi $25,50$ (aralık: 6-50) ay olan hastaların hiçbirinde nüks gözlenmedi.

OLGU 1

Elli beş yaşındaki kadın hasta, sol gözünde batma, sulanma ve kızarıklık şikâyeti ile kliniğimize baş-

vurdu. Öz geçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı. Hastanın 15 Aralık 2008 tarihinde yapılan oftalmolojik muayenesinde; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde 9/10, sol gözde 2/10 idi. Biyomikroskopik muayenede sağ göz doğal ve sol gözde nazal bulber konjonktiva hiperemikti. Alt nazal limbal alanda 3×2 mm boyutlarında, üzerinde beyaz plak bulunan-jelatinöz lezyon ve komşu vasküler yapıda dolgunluk ve kıvrımlanma artışı saptandı. Hastaya total limbal kitle eksizyonu + MMC+amniyon zarı örtülmesi uygulandı. Hastanın patolojik incelemesi OYSN olarak rapor edildi. Hastanın belli aralıklarla kontrolleri yapılarak izleme alındı. Total eksizyonel biyopsiden 38 ay sonra, saat 7 hizasında limbusta 2 mm'lik vaskülarize alan izlendi. Hastaya 2 ay süre ile topikal IFN- α -2b 4×1 ve siklosporin %0,05 2×1 tedavisi uygulandı ve lezyonda tam regresyon gözlemlendi. Topikal IFN- α -2b sonrası 6 aylık izlemde nüks veya komplikasyon izlenmedi.

OLGU 2

Yetmiş iki yaşındaki erkek hasta, 16 aydır sol gözde giderek büyüyen beyazlık, batma, ağrı ve görmede bulanıklık şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın 21 Haziran 2010 tarihinde yapılan oftalmolojik muayenesinde EİDGK sağ gözde 7/10 ve sol gözde 1/10 olarak saptandı. Biyomikroskopik muayenesinde sağ göz (++) nükleer skleroz haricinde normal idi. Sol gözde kornea alt yarısına yayılım gösteren 10×6 mm boyutlarında kabarık vaskülarize lezyon ve (+++) nükleer skleroz saptandı. Hastaya öncelikli olarak lezyon bölgesine subkonjonktival bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., ABD) enjeksiyonu yapıldı. Enjeksiyon ile eşzamanlı olarak hastaya topikal IFN- α -2b 4×1 tedavisi başlandı. IFN- α -2b tedavisine ilave olarak siklosporin %0,05 3×1 başlandı. Hastada OYSN regresyonunun sağlandığı 3. ayda topikal IFN- α -2b tedavisi kesildi. Siklosporin %0,05 28. ayda kesildi. Sağ gözde katarakt gelişmesi üzerine fakoemülsifikasyon+intraoküler lens implantasyon ameliyatı yapıldı. Hastanın 25 Ağustos 2014 tarihinde yapılan son muayenesinde; EİDGK sağ gözde 8/10 ve sol gözde 2/10 olarak saptandı. Sol göz ön segment muayenesinde konjonktivada nüks

TABLO 1: Oküler yüzey skuamöz neoplazili hastaların demografik, klinik ve tedavi özellikleri.

Hastalar	Yaş	Cinsiyet	Tutulmuş göz	EİDGK	OYSN yeri	OYSN boyutu (mm)	IFN- α -2b öncesi tedavi	IFN- α -2b kullanım süresi (ay)	Takip süresi (ay)	Nüks
Hasta 1	55	K	Sol	2/10	Nazal	3x2	Biyopsi	2	6	Yok
Hasta 2	72	E	Sol	1/10	Alt	10x6	Subkonjonktival Bevacizumab	3	50	Yok
Hasta 3	44	E	Sağ	7/10	Nazal	9x4	Biyopsi	2	46	Yok
Hasta 4	68	E	Sol	5/10	Alt-temporal	?	Biyopsi (Dış merkez)	1	19	Yok
Hasta 5	60	K	Sağ	9/10	Alt-temporal	4x3	-----	4	10	Yok
Hasta 6	73	E	Sol	7/10	Temporal	6x3	-----	3.5	7	Yok

K: Kadın; E: Erkek; EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği; OYSN: Oküler yüzey skuamöz neoplazi; İnterferon alfa-2b: IFN- α -2b.

gözlenmedi ve korneada hafif bulanıklık haricinde lezyonda tam iyileşme sağlandı. Hastada 50 aylık izlem süresince nüks ya da komplikasyon gelişmedi.

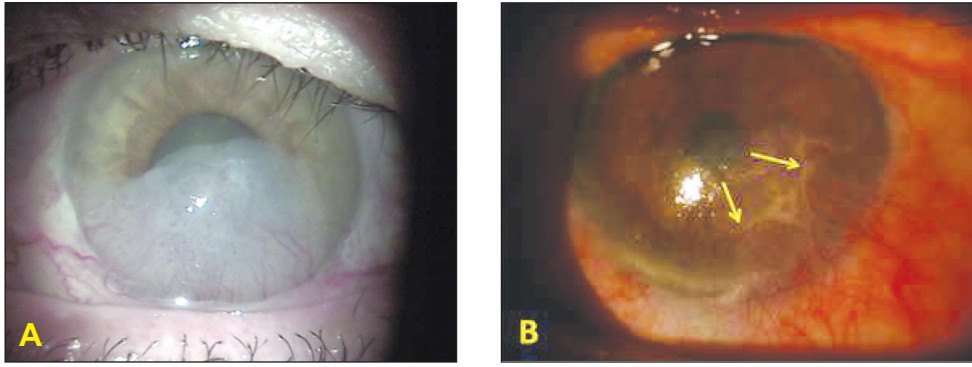
OLGU 3

Kırk dört yaşındaki erkek hasta, 2 Eylül 2010 tarihinde sağ gözde KİN ön tanısı ile dış merkezden kliniğimize refere edilmişti. Öz geçmişinde özellik bulunmayan hastanın 2 aydır sağ gözünde yanma ve batma şikâyetleri mevcut idi. Oftalmolojik muayenesinde sağ gözde EİDGK 7/10 iken, sol gözde 10/10 idi. Biyomikroskopik muayenede sağ göz nazal bulber konjonktivadan başlayıp, kornea parasantraline uzanan 9x4 mm boyutlarında pembemsi, hafif kabarık vaskülarize lezyonu mevcuttu. Hastaya medikal ve cerrahi seçenekler ayrıntılı anlatıldı, hasta öncelikli olarak cerrahi tedavi talebinde bulundu. Hastaya lokal anestezi altında sağ bulber konjonktivada 3 mm güvenlik sınırı ile total kitle eksizyon+yüzeyel keratektomi uygulandı ve korneadan sitolojik örnek alındı. Eksizyon alanına absolü alkol ve MMC uygulandıktan sonra amniyon zarı ile örtüldü. Hastanın patolojisi OYSN olarak rapor edildi. Bunun üzerine hastaya ilave olarak IFN- α -2b 4x1 başlandı ve 2 ay süreyle kullanıldı. IFN- α -2b tedavisini takiben, siklosporin %0,05 6 ay süre ile kullanıldı. Hasta prezervansız suni gözyaşı (Refresh®) ile izleme alındı. 30 Haziran 2014 tarihinde yapılan son kontrol muayenesinde; sağ göz EİDGK 10/10 ve biyomikroskopik muayenede tümöral lezyonda tam iyileşme olduğu izlendi. Hastada 46 aylık

izlem süresince nüks ya da komplikasyon gelişmedi.

OLGU 4

Altmış sekiz yaşındaki erkek hasta, son 1 haftadır sol gözünde kanlanma, ağrı ve görmede uyum bozukluğu şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde, 17 yıl önce dış merkezde aynı gözden tümör çıkarıldığı öyküsü mevcuttu. Kliniğimizde, 12 Aralık 2012'de yapılan oftalmolojik muayenesinde; EİDGK sağ gözde 8/10, sol gözde 5/10 idi. Biyomikroskopik muayenede sağda (++) nükleer skleroz dışında normal idi. Sol gözde ise saat 3-4 kadranında limbusta vaskülarizasyon, santral korneada bulanıklık, korneada 2 adet filament ve epitel defekti ve (++) nükleer skleroz mevcuttu. Topikal fusidik asit 2x1, ofloksasin 4x1 ve prezervansız suni gözyaşı (Refresh®) 6x1 başlandı. On gün sonra antibiyotik tedavisi kesilip, prezervansız suni gözyaşı 6x1 ve siklosporin %0,05 2x1 ile izleme alındı. Sorunsuz takip edilen hastaya 14. ayda, korneal bulanıklık alanında jelatinöz görünüm ve bulber konjonktivada vaskülarizasyon artışı olması üzerine topikal IFN- α -2b 4x1 başlandı (Resim 1A-B). Tedavinin 1. ayında hiperemi, yabancı cisim hissi ve fotofobi ile ortaya çıkan oküler yüzey toksisitesi gelişmesi üzerine, IFN- α -2b ve siklosporin %0,05 tedavisi kesildi, sadece sodyum karboksimetilselüloz (Optive®) 3x1 ile yakın izleme alındı. On dört gün sonra toksisite bulgularının tam gerilediği gözlemlendi. Hasta, siklosporin %0,05 2x1 ve sodyum karboksimetilselüloz (Optive®) 4x1 ile izleme



RESİM 1: (Hasta 4) Sol gözde korneaya yaygın yayılım gösteren oküler yüzey skuamöz neoplazi lezyonu (A), Interferon alfa-2b tedavisinden 2 hafta sonra lezyondaki gerileme hattı gözlenmektedir (B, sarı oklar).

alındı. Hastanın 16 Temmuz 2014 tarihine kadar yapılan kontrol muayenelerinde herhangi bir nüks gözlenmedi.

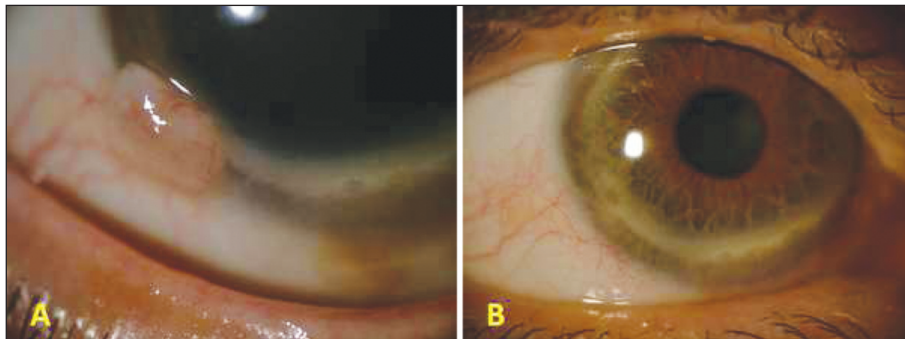
OLGU 5

Altmış yaşındaki kadın hasta, sağ gözde bulber konjonktivada tümör ön tanısı ile 10 Temmuz 2013 tarihinde kliniğimize refere edildi. Hastanın 2 haftadır sağ gözünde yanma ve batma şikâyetleri mevcuttu. Öz geçmişinde 1 yıl önce geçirmiş olduğu serebrovasküler olay dışında özellik saptanmadı. Oftalmolojik muayenesinde; EİDGK sağ gözde 9/10, sol gözde 10/10 idi. Biyomikroskopik muayenesinde sağ göz bulber konjonktivada alt temporal limbal ve korneal alanda 4x3 mm boyutlarında hafif kabarık ve jelatinimsi vaskülarize lezyon mevcut idi (Resim 2A). Sol gözde ön segment doğal izlendi. Hastaya klinik olarak OYSN tanısıyla IFN- α -2b 4x1 ve siklosporin %0,05 2x1 tedavisi başlandı ve izleme alındı. Dört ay süreyle IFN- α -

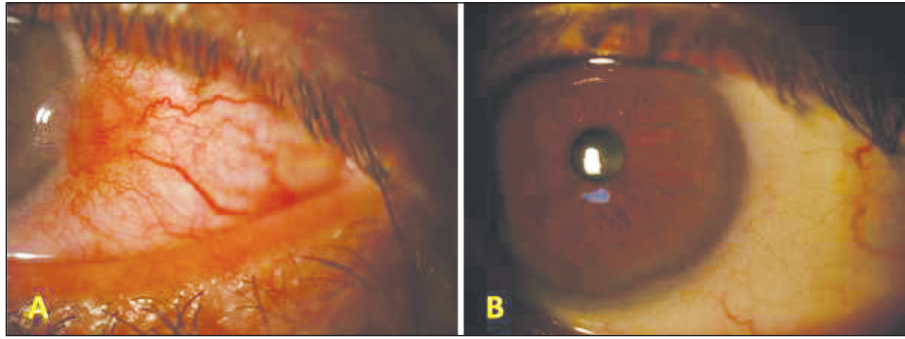
2b 4x1 ve siklosporin %0,05 2x1 kullanan hastada tam düzelme sağlandı (Resim 2B). Hastanın 24 Mayıs 2014 tarihine kadar ilaçsız takip edilen 6 aylık izlemlerinde nüks gözlenmedi.

OLGU 6

Yetmiş üç yaşındaki erkek hasta, 2 aydır sol gözünde kızarıklık ve şişlik şikâyeti ile kliniğimize başvurdu. Öz geçmişinde herhangi bir özellik saptanmadı. Hastanın 18 Temmuz 2013 tarihinde yapılan oftalmolojik muayenesinde; EİDGK sağ ve sol gözde 7/10 idi. Biyomikroskopik muayenede sağ gözde (++) nükleer skleroz ve sol gözde korneaya yayılım gösteren temporal limbal alanda 6x3 mm boyutlarında karnabahar görünümlü, pembe hareketsiz lezyon saptandı (Resim 3A). OYSN tanısıyla IFN- α -2b 4x1 ve siklosporin %0,05 2x1 tedavisi başlandı ve hasta takibe alındı. IFN- α -2b 4x1 tedavisi 3,5 ay ve siklosporin %0,05 tedavisi 6 ay süreyle kullanıldı ve lezyonda tam iyileşme sağ-



RESİM 2: (Hasta 5) Sağ göz alt temporal limbal alandan kornea üzerine yayılım gösteren, hafif kabarık ve jelatinimsi vaskülarize lezyon (A), Interferon alfa-2b tedavisinden 4 ay sonra lezyonda tam gerileme gözlendi (B).



RESİM 3: (Hasta 6) Sol gözde korneaya yayılım gösteren temporal limbal yerleşimli jelatinimsi görünümde, kabarıklık ve pembe hareketsiz lezyon (A), Interferon alfa-2b tedavisinden 3.5 ay sonra lezyondaki tam gerileme izlendi.

landı (Resim 3B). Hastanın 23 Haziran 2014 tarihinde yapılan son muayenesinde, tedavinin kesilmesinden sonraki 7 aylık izlemlerinde nüks gözlenmedi.

TARTIŞMA

OYSN’de klasik yaklaşım, “no-touch” teknik ile cerrahi eksizyon ve ilave olarak cerrahi sınıra kriyoterapi uygulamasıdır.^{3,18} Cerrahi eksizyon, etkilenmiş konjonktiva dokusunda 2-3 mm güvenlik sınırı bırakılarak yapılmalıdır.¹⁹ Ancak, hastalarda nüks oranı %11-50 arasında değişmektedir.^{20,21} Nüks ise genellikle 2 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Histopatolojik olarak cerrahi sınırlarda tümör hücresi saptanmayan hastalarda dahi nüks oranı %33’lere kadar çıkabilmektedir.^{3,20} Nüks oranının yüksek olması nedeni ile günümüzde OYSN için alternatif tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Son dönemlerde birçok çalışmada, OYSN tedavisi için topikal kemoterapötik ajanların tedavi edici etkileri gösterilmiştir. Bu amaçla kullanılan başlıca kemoterapötik ajanlar MMC, 5-FU ve IFN- α -2b’dir.^{1,14-16,22-25} Topikal kemoterapötik ajanlar bütün oküler yüzeyi etkilediğinden mikroskopik düzeydeki odakların da tedavisinde etkindir. Yaygın tümörlerde cerrahi öncesi topikal kemoterapötik ajanların kullanımı, lezyon boyutunu küçülterek cerrahi uygulanacak alanın sınırlarını daraltır ve geniş doku rezeksiyonlarının olası risklerini azaltır. Aynı zamanda, eksizyon sonrası kullanımı ise mikroskopik düzeyde kalan tümöral hücreleri etkisiz hâle getirerek tümör nüksünü engeller.^{22,25,26} Fakat, topikal kemoterapö-

tiklerin oküler yüzey üzerine şiddetli yan etkileri tanımlanmıştır. Cerrahi eksizyon, kriyoterapi, radyoterapi, topikal kemoterapi, IFN ve antiviral ajanlar gibi değişik tedavi yöntemlerine rağmen, özellikle korneayı tutan konjonktivanın büyük OYSN’lerinde fotodinamik tedavi minimal invaziv, alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.²⁷

IFN, çeşitli immün hücrelerden salınan doğal bir glikoproteindir. Hedef hücre yüzeyine bağlanarak efektör proteinleri aktive eder. Antiviral, antimikrobiyal ve antineoplastik aktiviteye sahiptir. Antineoplastik aktivitesi antiproliferatif, antianjiyojenik ve sitotoksik etkileri ile ilişkilidir.^{28,29} Oküler malignitelerde, 1994 yılından bu yana rekombinant IFN- α -2b topikal damla ve subkonjonktival enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır. Diğer anti-metabolitlere kıyasla oküler yüzey toksik etkisi azdır. OYSN’nin primer tedavisinde ve nüks hastaların tedavisinde IFN- α -2b’nin güvenlik ve etkinliği birçok çalışma ile kanıtlanmıştır.^{1,14,17,25,30} Topikal standart uygulama, 1 MU/mL hazırlanan damlanın günde 4 kez damlatılması şeklindedir. OYSN topikal IFN- α -2b tedavisi ile tümörde gerileme süresi 1 hafta-1 yıl arasında değişmekle birlikte, ortalama 5 ay olarak bildirilmektedir. Lokalize OYSN hastalarında gerileme ortalama 3 ayda gerçekleşirken, geniş lezyonlarda bu süre 1 yılı bulabilmektedir. Nüks gelişmemesi için regresyonu takiben topikal tedaviye ne kadar süreyle devam edilmesi gerektiği tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli çalışmalarda bu süre 1-4 ay arasında değişmekte-

dir.^{1,14,17,25,30,31} Bizim hastalarımızda bu süre en az 1 ay olarak tutulmuştur.

Olgu serimizde 2 hastaya histopatolojik olarak OYSN tanısı konulmuş ve IFN- α -2b tedavisi adjuvan tedavi olarak kullanılmıştır. Dört hastada OYSN'nin patognomonik klinik görünümü dikkate alınarak öncesinde cerrahi eksizyona gerek duyulmamıştır. Biyopsi örneği, klinik özellikleri patognomonik olmayan veya bu konunun uzmanı tarafından değerlendirilmeyen hastalarda gerekli olabilir. İmpresyon sitolojisi, eksizyonel biyopsiyeye alternatif bir tanı aracı olarak bize yardımcı olabilir. Hastalarımıza IFN- α -2b tedavisi primer olarak, cerrahi eksizyon ile birlikte ve total cerrahi eksizyon sonrası nüks gelişen hastalara başlanmıştır. Topikal IFN- α -2b tedavisi ile hastalarımızın %83,3'ünde klinik olarak tam iyileşme sağlanmıştır. Bir (%16,7) hastada ise topikal IFN- α -2b tedavi ile yeterli yanıt alınamaması üzerine total cerrahi eksizyon uygulanmıştır. Schechter ve ark. çalışmalarında, OYSN tedavisinde tek başına topikal IFN- α -2b kullanımı sonrasında gözlerin %100'ünde tam klinik düzelme elde etmişlerdir.¹⁴ Shah ve ark., OYSN'li 23 hastada topikal IFN- α -2b kullanmış, 23 hastanın 19 (%83)'unda tam regresyon sağlayabilmişlerdir.³² Çalışmamızda hastalarımızda tümörün klinik olarak gerileme zamanı ortalama 2,16 ay olarak gözlenmiştir. Topikal IFN- α -2b tedavi sonrası ortalama 25,5 aylık izlemlerde hiçbir hastada nüks gözlenmemiştir.

Muñoz de Escalona Rojas ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada, 22 OYSN tanılı hasta çalışmaya alınmıştır.³³ Hastalarda lezyon boyutu ortalama 10,44 mm² ve tümörün klinik olarak gerileme zamanı ortalama 3,5 ay olarak belirtilmiştir. Araştırmacılar, sadece IFN- α -2b tedavisi kullanarak, 22 gözün 20 (%91)'inde konjonktiva ve KİN'de tam klinik iyileşme sağlayabilmişlerdir. Yirmi iki gözün 2'sinde ise cerrahi eksizyon gerekmiştir. Bu iki hastada tedaviye yanıtızsızlık, 1 gözde yeterli yanıt alınamamasına, diğerinde ise lezyon boyutunun çok büyük (35 mm²) olmasına bağlanmıştır. Kim ve ark. tarafından büyük çaplı (bazal çapı 15 mm ya da 6 saat kadranı limbal tümör) OYSN'li hastalarda IFN- α -2b tedavisi kullanılarak yapılan çalışmaya 18 hasta alınmıştır.³⁴

Tam iyileşme 18 hastanın 13 (%72)'ünde elde edilmiş ve 5 (%28) hastada ise tümörde küçülme meydana gelmiştir. Büyük çaplı tümörlerde tek başına medikal tedavi kullanılması, yaygın cerrahi eksizyon ve rekonstrüksiyondan kaçınmak amacıyla uygulanabilir alternatif bir yöntem olarak kullanılmaktadır.³⁴ Vann ve ark. OYSN'li hastalarda primer tedavi ve nükslerin önlenmesinde, topikal ve subkonjonktival IFN- α -2b kombinasyon tedavisini uygulamışlardır.³⁵ Çalışmalarında, toplam 6 hastaya kombine tedavi uygulanmış ve ortalama 7,2 aylık izlemlerde nüks gözlenmemiştir. Araştırmacılar, topikal ve subkonjonktival IFN- α -2b tedavisinin tek başına cerrahi eksizyona alternatif, medikal bir tedavi seçeneği olarak uygulanabileceğini rapor etmişlerdir.

Anti-vasküler endotelial büyüme faktörü tedavisi (Anti-VEGF) birçok tümör türünde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar, tümörün vasküler yapısını zayıflatıp yok ederek etki göstermektedir. Son yıllarda oküler yüzey malignitelerinde topikal ve subkonjonktival olarak kullanılmaktadır.^{36,37} Siklosporin A, oküler yüzey üzerine antineovasküler etkileri olan immünomodülatör bir ajandır.³⁸ Günümüzde, siklosporin %0,05 oftalmik solüsyonunun kullanımı Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından kronik kuru göz sendromu için onaylanmıştır.³⁹ Topikal siklosporin kullanımı ile ilişkili ciddi yan etki gözlenmemiştir. Çalışmamızda 1 (Hasta 2) hastada subkonjonktival bevacizumab kullanıldı. Hasta 2'de Topikal IFN- α -2b tedavisi ile birlikte 1 kez subkonjonktival bevacizumab enjeksiyonu uygulanmıştır; bu hastada OYSN'nin bazal çapı 10 mm idi. Hastada 50 aylık izlemlerde nüks izlenmemiştir. Bütün hastalarımızda topikal siklosporin %0,05 en az 6 ay süre ile kullanılmıştır. OYSN hastalarında topikal siklosporin %0,05 kullanma amacımız antineovasküler etkisinden faydalanmak içindir. OYSN hastalarında, topikal IFN- α -2b ve siklosporin %0,05 kullanımı ile lezyon gerilemesinde ve nüksün azaltılmasında sinerjik bir etki aldığımız kanısına varılmıştır.

Topikal IFN- α -2b kullanımının oküler yüzey üzerine toksik etkisi zayıf olmakla birlikte, foliküler

konjonktivit ve konjonktival hiperemi görülebil-
mektedir.¹⁴ Olgu serimizde 6 hastanın 1
(%16,7)'inde topikal IFN- α -2b kullanımının 1.
ayında oküler yüzeyde toksisite bulguları (foliküler
konjonktivit) gözlenmiştir. Schechter ve ark.nın ça-
lışmasında 7 hastanın 4 (%57,1)'ünde lokalize kon-
jonktival hiperemi ve foliküler konjonktivit
saptanmıştır.¹⁴ Muñoz de Escalona Rojas ve ark.nın
çalışmasında 22 hastanın 4 (%18,2)'ünde oküler yü-
zeyde toksik bulgular (1 hastada foliküler konjonk-
tivit, 3 hastada punktakt keratit) gözlenmiştir.³³

SONUÇ

OYSN'lerin tedavisinde topikal IFN- α -2b monote-
rapide ve adjuvan tedavide etkin ve güvenli bir ke-
moterapötik ajan olarak kullanılabilir. Topikal
IFN- α -2b, kriyoterapi ile kombine cerrahi eksiz-
yon, MMC ve 5-FU tedavisine alternatif güvenli ve
etkili bir antimetabolittir. Topikal IFN- α -2b ile sik-
losporin %0,05 tedavisi OYSN lezyonlarında mo-
noterapi ya da adjuvan tedavi olarak güvenle
kullanılabilir.

Çıkar Çatışması

*Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal
destek bildirmemiştir.*

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Araştırma ve/veya makalenin hipotezini
veya fikrini oluşturmak:* Zeynep Özbek, **Tasarım:**
Sonuçlara ulaşılmasını sağlayacak yöntemi tasarlamak:
Zeynep Özbek, Mahmut Kaya, **Denetleme/Danışman-
lık:** *Araştırmanın/çalışmanın yürütülmesini organize
etmek, ilerlemesini gözetmek ve sorumluluğunu almak:*
Zeynep Özbek, **Veri Toplama ve/veya İşleme:** *Hasta-
ların takibi, ilgili biyolojik materyallerin toplanması,
verilerin düzenlenmesi ve raporlanması, deneylerin
yapılması için sorumluluk almak:* Mahmut Kaya, **Analiz
ve/veya Yorum:** *Bulguların mantıklı bir şekilde değer-
lendirilerek sonuçlandırılmasında sorumluluk almak:*
Zeynep Özbek, Mahmut Kaya, **Kaynak Taraması:**
*Çalışma için gerekli kaynak taramasında sorumluluk
almak:* Mahmut Kaya, **Makalenin Yazımı:** *Çalışmanın
tamamının ya da önemli bölümlerinin yazılmasında so-
rumluluk almak:* Mahmut Kaya, Zeynep Özbek, **Eleştirel
İnceleme:** *Çalışmanın teslim edilmesinden
önce dil ve yazınsal düzeltmelerden bağımsız olarak bil-
imsel anlamda çalışmayı yeniden değerlendirmek:*
Zeynep Özbek, Mahmut Kaya, **Kaynaklar ve Fon
Sağlama:** *Çalışma için gerekli personel, mekan, finansal
kaynak ve araç-gereçleri sağlamak:* Zeynep Özbek, **Malzemeler:** *Biyolojik materyaller, sevki edilen hasta-
larla ilgili sorumluluk almak:* Zeynep Özbek

KAYNAKLAR

- Karp CL, Moore JK, Rosa RH Jr. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology* 2001;108(6):1093-8.
- Nelson KD, McSoley JJ. Clinical findings and management of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Optometry* 2011;82(1):15-21.
- Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004;49(1):3-24.
- Yağcı A. [New Developments in Ocular Surface Squamous Neoplasia]. *TJO* 2014;44:8-14.
- Pizzarello ID, Jakobiec FA. Bowen's disease of the conjunctiva: a misnomer. In: Jakobiec FA, ed. *Ocular and Adnexal Tumors*. 1sted. Birmingham, Alabama: Aesculapius Publishing Company; 1978. p.553-71.
- Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39(6):429-50.
- Scott IU, Karp CL, Nuovo GJ. Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 2002; 109(3):542-7.
- Shields JA, Shields CL. *Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors: An Atlas and Textbook*. 2nded. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.805.
- Jaworski A, Wolffsohn JS, Napper GA. Detection, etiology and management of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000;20(5):371-80.
- Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea: an analysis of 101 cases. *Ophthalmology* 2012;119(2): 233-40.
- Lee GA, Williams G, Hirst LW, Green AC. Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. *Ophthalmology* 1994;101 (2):360-4.
- 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.
- Peksayar G, Soytürk MK, Demiryont M. Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 1989;107(4):337-40.
- 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.
- Shields CL, Naseripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002;133(5):601-6.
- Daniell M, Maini R, Tole D. Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol* 2002;30(2):94-8.

17. Karp CL, Moore JK, Rosa RH Jr. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology* 2001;108(6):1093-8.
18. Shields JA, Shields CL. Premalignant and malignant lesions of the conjunctival epithelium. *Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors: An Atlas and Textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.283-305.
19. Rahimi F, Alipour F, Ghazizadeh Hashemi H, Hashemian MN, Mehrdad R. Topical mitomycin-C for treatment of partially-excised ocular surface squamous neoplasia. *Arch Iran Med* 2009;12(1): 55-9.
20. Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986;93(2): 176-83.
21. Fraunfelder FT, Wingfield D. Management of intraepithelial conjunctival tumors and squamous cell carcinomas. *Am J Ophthalmol* 1983;95(3): 359-63.
22. Yamamoto N, Ohmura T, Suzuki H, Shirasawa H. Successful treatment with 5-fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin-C. *Ophthalmology* 2002;109(2):249-52.
23. Yeatts RP, Engelbrecht NE, Curry CD, Ford JG, Walter KA. 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 2000;107(12): 2190-5.
24. Shousha MA, Karp CL, Perez VL, Hoffmann R, Ventura R, Chang V, et al. Diagnosis and management of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia using ultra high-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2011; 118(8):1531-7.
25. Boehm MD, Huang AJ. Treatment of recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa 2b. *Ophthalmology* 2004;111(9):1755-61.
26. Shields CL, Shields JA, Armstrong T. Management of conjunctival and corneal melanoma with surgical excision, amniotic membrane allograft, and topical chemotherapy. *Am J Ophthalmol* 2001;132(4):576-8.
27. Cekiç O, Bardak Y, Kapucuoğlu N. Photodynamic therapy for conjunctival ocular surface squamous neoplasia. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27(2): 205-7.
28. Bracarda S, Eggermont AM, Samuelsson J. Redefining the role of interferon in the treatment of malignant diseases. *Eur J Cancer* 2010; 46(2): 284-97.
29. Karp CL, Galor A, Chhabra S, Barnes SD, Alfonso EC. Subconjunctival/perilesional recombinant interferon α 2b for ocular surface squamous neoplasia: a 10-year review. *Ophthalmology* 2010; 117(12):2241-6.
30. Schechter BA, Koreishi AF, Karp CL, Feuer W. Long-term follow-up of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia treated with topical interferon alfa-2b. *Ophthalmology* 2008;115(8):1291-6.
31. Giaconni JA, Karp CL. Current treatment options for conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia. *Ocul Surf* 2003;1(2):66-73.
32. 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.
33. 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.
34. Kim HJ, Shields CL, Shah SU, Kaliki S, Lally SE. Giant ocular surface squamous neoplasia managed with interferon alpha-2b as immunotherapy or immunoreduction. *Ophthalmology* 2012;119(5): 938-44.
35. Vann RR, Karp CL. Perilesional and topical interferon alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology* 1999;106(1):91-7.
36. Chang JH, Garg NK, Lunde E, Han KY, Jain S, Azar DT. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol* 2012; 57(5):415-29.
37. Paul S, Stone DU. Intralesional bevacizumab use for invasive ocular surface squamous neoplasia. *J Ocul Pharmacol Ther* 2012;28(6): 647-9.
38. Tunc M, Erbilin E. Topical cyclosporine-a combined with mitomycin C for conjunctival and corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2006;142(4):673-5.
39. Benelli U, Ross JR, Nardi M, Klinworth GK. Corneal neovascularization induced by xenografts or chemical cautery. Inhibition by cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(2):274-82.