

Bölüm 9

OKÜLER YÜZEY SKUAMÖZ NEOPLAZİLER

Ceyda BAŞKAN¹

GİRİŞ

Kornea ve konjonktivanın skuamöz lezyonları hem oküler hem de sistemik morbidite ve mortaliteye neden olması açısından oldukça önemlidir. Lee ve Hirst ilk defa 1995'de tüm konjonktival skuamöz tümörleri tanımlamak için oküler yüzeysel skuamöz neoplazi (OYSN) terimini kullanmışlardır (1). Konjonktival intraepitelial neoplazi (KİN), skuamöz hücreli karsinoma in situ ve invaziv skuamöz hücreli karsinom bu spektrum içerisinde yer alırlar. OYSN hafif orta şiddetli displaziden tam kalınlıkta epitelial displaziye (karsinom in situ) ve hatta invaziv skuamöz hücreli karsinomaya (SCC) kadar değişen görünümde olabilir. KİN, displastik hücrelerin bazal tabakadan başlayarak tüm konjonktival epiteli aşamalı olarak işgal etmesiyle karakterizedir. Bu displastik hücreler tüm epiteli kapladığında, ancak bazal membran intakt kaldığında lezyon skuamöz hücreli karsinoma in situ olarak adlandırılır. Bazal membran bütünlüğü bozulup konjonktivanın stromal tabakası tutulduğunda tanı artık invaziv skuamöz hücreli karsinomdur. Skuamöz neoplazmalar konjonktivayı veya korneayı ayrı ayrı tutabilir, ancak daha yaygın olarak konjonktivadan başlar ve limbus boyunca uzanır ve komşu korneayı tutar (2).

EPİDEMİYOLOJİ

OYSN, USA' de ve Avustralya'da, yılda 100.000 kişide 0.03'ten 1.9'a kadar değişen derecede insidansı ile oldukça sık görülen bir oküler tümördür. Sahra altı Afrika'da, insidans yılda 100.000 kişide 1.6-3.4'tür. Bu iki popülasyon grubu arasındaki büyük fark, büyük ölçüde Sahra altı Afrika'da, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) pandemisine bağlıdır. Afrika'da hastalık prevalansı kadınlarda daha yüksektir ve bu muhtemelen bu grupta insan papilloma virüsü (HPV) ve HIV'in daha yüksek prevalansı ile ilişkilidir. OYSN'nin klinik görünümünde iki patern tanımlanmıştır. Birincisi, HIV ve HPV'nin ilişkili olmadığı ılıman iklim-

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, ceydaydin@hotmail.com

lerdeki yaşlı beyaz erkeklerde görülen patern, ikincisi ise HIV ve HPV'nin daha yaygın olduğu tropik iklimlerde daha genç yaşta hasta popülasyonunun etkilendiği paterndir. HIV ve HPV nin yanında ultraviyole-B (UVB) radyasyonu, da ana risk faktörlerinden biridir (3,4,5).

PATOGENEZ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Korneal limbus, konjonktiva ve kornea arasındaki geçiş zonudur. Kök hücreleri limbusda yerleşim gösterir, kornea epitelinin devamlı olarak yenilenmesinden ve korneanın konjonktivalizasyonunun engellemesinden sorumludur. Kök hücreleri nazal limbusda çok yoğundur ve OYSN'nin en sık görüldüğü lokalizasyonu oluşturur. OYSN epitelin bazal tabakasından gelişir, bazal membranı geçip invaziv SCC'ye dönüşmeden tüm epiteli tutar. DNA hasarı, DNA tamir yetersizliği ve immünitinin zayıflaması OYSN gelişiminden sorumludur. DNA hasarı OYSN'den sorumlu ana faktördür ve genetik ve epigenetik hasar olarak ikiye ayrılabilir. Genetik hasar öncelikle onkogenleri ve tümörü baskılayıcı genleri içerir, epigenetik faktörler ise hücre fonksiyonlarını etkiler ve DNA mutasyonlarına neden olabilir. DNA hasarından sorumlu iki ana faktör ultraviyole (UV) radyasyon ve HPV enfeksiyonudur. Hem UVA hem UVB hasara neden olabilir. Ancak sadece UVB, OYSN patogenezinde sorumlu tutulmuştur. UVA, DNA sarmalında kopmalara neden olabilecek reaktif oksijen oluşumuna neden olur. Ancak bu tamir edilebilir ve OYSN'ye neden olmaz. UVB ise tümör baskılayıcı p53 geninde hasara neden olarak tamir mekanizmalarını bozar (3). HPV, çift sarmallı DNA virüsüdür ve küresel prevalansı %1-26 arasında değişir. Mukozal ve kUtanöz tipleri mevcuttur. Mukozal tipi serviks kanseri ile ilişkili yüksek ve düşük risk olarak tekrar gruplandırılabilir. HPV epiteliotropik bir virüsdür ve korneal limbus gibi geçiş mukoazal yüzeylere ilgi gösterir. Enfeksiyona neden olabilmesi için epitel yüzeyinde hasar olması gerekmektedir, sonrasında bazal membranı işgal edip epitel hücreleri enfekte eder ve hücre nükleusuna entegre olur. UVB maruziyeti de bu virüsü aktive eder. HPV asıl onkojenik etkisini retinoblastoma ve p53 genini bloke etmesiyle gösterir. Özellikle p53 geninin mutasyonları, DNA instabilizasyonuna ve hücre sel onarım mekanizmasının başarısızlığına neden olur (7).

İmmün sistem tümör hücrelerinin tanınmasında ve yok edilmesinde önemlidir. Ultraviyole radyasyon hücre sel bağışıklığı baskılar ve HIV enfeksiyonu da bağışıklığın devamlılığını bozar. HIV enfeksiyonu ayrıca HPV gibi diğer onkojenik viruslerle sıklıkla beraberlik gösterir ve kronik enflamasyona neden olarak onkojenik etkisini artırır.

Vitamin A oküler yüzeyin bütünlüğünü sağlamada, bağışıklığın dengede kalmasında ve kök hücre farklılaşmasında önemli rol oynar. Bu nedenle vitamin A eksikliği epitel bütünlüğünün bozulmasına, HPV invazyonunun kolaylaşmasına, hücresel bağışıklığın bozulmasına ve sonunda kök hücre hasarına neden olabilmektedir (8). HIV enfeksiyonu da hem vitamin A eksikliği hem de HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir (9).

Sonuç olarak onkojenik süreç, UVB radyasyonunun yaptığı genetik hasar ve latent HPV'nin aktivasyonunu ile başlar. HPV enfeksiyonunun neden olduğu onkoproteinler mutasyona uğramış hücrelerin yok edilmesini engeller ve kontrolsüz çoğalma başlar. HIV enfeksiyonu, UVB, vitamin A eksikliği tümör kontrol mekanizmalarını zayıflatır.

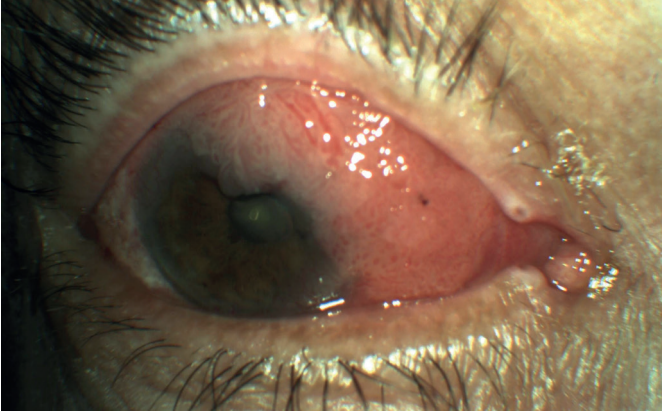
Bunların yanı sıra, benign müköz membran pemfigoid, kronik blefarokonjonktivit, atopik ekzema, pterijyum ve pinguekula gibi Kronik oküler enflamasyon da OYSN için risk faktörüdür. Vernal keratokonjonktivit ve beraberinde kullanılan topikal steroidler limbal hücrelerde mutasyonlara neden olup OYSN'ye sebep olabilecek lokal immünsüpresyon durumu oluşturabilir. Organ nakli sonrası görülen immünsüpresyon HPV-bağlı malignensilerde artış yapabildiği de raporlanmıştır. Lösemi ve lenfoma da OYSN ile beraber görülebilmektedir. Kseroderma pigmentozum, DNA tamir mekanizmalarında bozulma ile karakterizedir ve bu hastalarda UV ışık ile artmış DNA hasarı mevcuttur. Bu nedenle bu hastalarda kutanöz ve konjonktival malignensi riski artmış bulunmaktadır (10).

KLİNİK GÖRÜNÜM

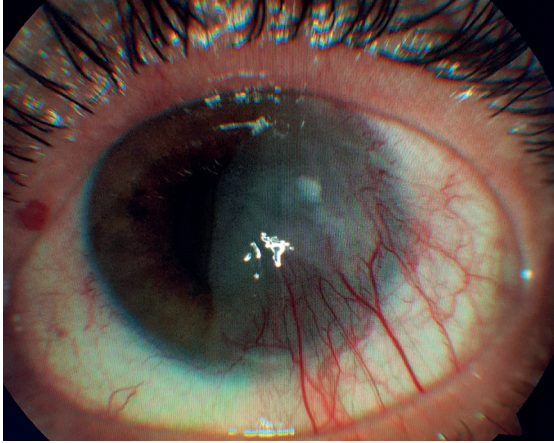
Klinik olarak, konjonktival epitelyal displazi, karsinoma in situ ve invaziv SCC ayırımını yapmak kolay olmayabilir. Genellikle bu lezyonlar interpalbebral aralıkta limbus bölgesinde yerleşim gösterse de konjonktivanın herhangi bir yerinde veya korneada da bulunabilir.

OYSN yabancı cisim hissi, kızarıklık, irritasyon ve değişen derecede görme kaybı ile karakterizedir. Hastaların semptom süresi ortalama 3 aydır ve 6 ay içinde sağlık merkezine başvururlar. Büyüme hasta tarafından fark edilebileceği gibi klinik muayene ile de anlaşılabilir. Lezyonun makroskopik görünümü tipik olarak kabarık, sağlıklı konjonktivadan iyi sınırlı ayrılmış, değişen derecelerde pigmentasyon gösteren ve besleyici damar varlığı ile karakterizedir. Çoğunlukla nazal limbusda komşu kornea ve konjonktivaya uzanım gösterir (1). Morfolojik olarak OYSN üç şekilde karşımıza çıkmaktadır: plakoid, nodüler ve diffüz (5). Plakoid lezyonlar da jelatinöz, lökoplakik ve papilliform olarak tekrar üçe ayrılabilir. Je-

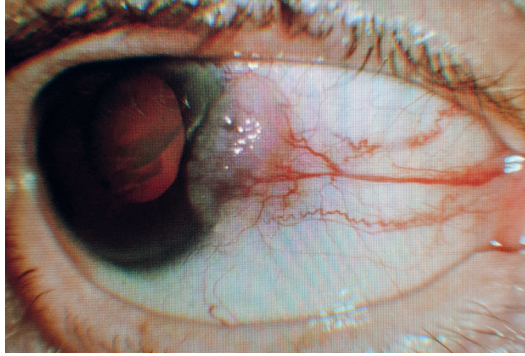
latinöz lezyonlar vasküler yapısıyla en sık görülendir. Lökoplakik formdaki beyaz görünüm üzerindeki yoğun miktardaki keratinden kaynaklanır. Papilliform lezyonlar ise tomurcuklanma şeklindedir. Nodüler lezyonlar daha sınırlı olmakla beraber etrafındaki konjonktivaya uzanacak şekilde hızla büyüyebilirler ve SCC ile ilişkilidirler. Yüksek metastaz ve rekürrens riski olmakla beraber daha az sıklıkta görülürler. Diffüz lezyonlar OYSN'nin en nadir formu olup daha düz ancak kornea ve konjonktivada daha yaygın yer tutarlar ve ilk etapta kronik konjonktivit gibi karşımıza çıkabilirler (Şekil 1). OYSN 'nin korneal uzanımı yüzeyde gri epitelyal opaklık olarak görülür (11) (Şekil 2). İlk tanıda skleral invazyon %30-37, intraoküler invazyon %11, orbital invazyon %11-15 civarında görülür (12).



Şekil 1. Diffüz oküler yüzey neoplazisi



Şekil 2. Oküler yüzey neoplazisi korneal yayılımı



Şekil 3,4,5. Oküler yüzey neoplazisi ön segment görünümü: mavi ok hiperreflektif kalınlaşmış epiteli gösterir, kırmızı ok normal epitelden anormal epitele geçiş alanını gösterir

OYSN, Amerikan Kanser Komitesi tarafından tümör, lenf nod, metastaz (TNM) sınıflandırmasına (Tablo 1) göre evrelendirilir (13). Bu sınıflamada tüm KİN lezyonları tümör in situ (Tis) aşamasına girer, sadece invaziv skumöz hücreli karsinom T1-T4'de evrelendirilir. Bowman tabakasında (ultrason biyomikroskopisinde veya cerrahi sırasında fark edilebilir) hasar yoksa korneaya uzanım invazyon olarak değerlendirilmez.

Tablo 1. Amerika Birleşik Kanser Komitesi oküler yüzey neoplazm evrelemesi

T KATEGORİ	T KRİTERİ
T X	Primer tümör değerlendirilemiyor
T 0	Primer tümör yok
T is	Karsinoma in situ
T1	Tümör (çapı en geniş yerde ≤5mm) konjonktival bazal tabakayı aşmış ancak komşu dokulara yayılmamış
T2	Tümör (çapı en geniş yerde >5mm) konjonktival bazal tabakayı aşmış ancak komşu dokulara yayılmamış
T3	Tümör komşu dokulara yayılmış (orbita hariç)
T4	Tümör orbitaya yayılmış
T4a	Tümör kemik invazyonu olmadan orbital yumuşak dokulara yayılmış
T4b	Tümör kemiğe yayılmış
T4c	Tümör komşu paranasal sinüslere yayılmış
T4d	Tümör beyne yayılmış

Kaynak: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. AJCC cancer staging manual. Cham:Springer; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>

TANI

Klinik Tanı

Konjonktival tümörler birbirleriyle benzerlik gösterir ve intraepitelyal lezyonu invaziv skuamöz neoplaziden hatta bazen pterijyum veya pinguekuladan ayırt etmek zor olabilir. Floresein ve rose bengal boyama lezyon sınırlarını belli etmede yardımcı olabilir. Ön segment optik koherens tomografisi, konfokal biyomikroskopisi, ultrason biyomikroskopisi tanıda yardımcı olabilir. Ön segment optik koherens tomografide görüntüler, normal ve etkilenen epitel arasında ani bir

geçiş mevcuttur ve hiperreflektif epitel ciddi şekilde kalınlaşmıştır (14) (Figure 3,4,5). Ancak kesin tanı histolojik inceleme ile mümkündür (3).

Sitolojik Tanı

Eksfoliyatif sitolojide platin spatül, fırça ve pamuk uç kullanılarak konjonktiva yüzeyinden hücre elde edilir ve bu hücreler Papanicolaou ve Giemsa ile boyanıp incelenir (15). Bu sayede lezyonun sitolojik yapısı incelenir ve özellikle kolay uygulanabilir bir yöntem olmasından dolayı tedavi sonrası takip kolaylaşır. Bununla beraber yüzeysel dokudan örnek alındığı için sadece keratinize hücreler alınıp tümör hücreleri alınamamış olabilir. Ayrıca tümör invazyonu hakkında bilgi vermemesi de dezavantajını oluşturur. Konjonktivadan bir başka hücre toplama yöntemi impresyon sitolojisidir ve çeşitli filtre kağıtlarla, selülöz asetat filtre kağıdı gibi, oküler yüzeyden kolayca hücre alınır ve fiksasyon sonrası boyama yapılır.

Histopatolojik Tanı

Sadece histopatolojik inceleme insizyonel veya eksizyonel biyopsi sonrası OYSN spektrumundaki lezyonları kesin olarak ayırt edebilmektedir.

Dİsplastik lezyonlar hafif, orta veya ciddi derecede hücresel atipi gösterir ve epiteli bazal tabakadan başlayarak değişen derecedeki kalınlıkta tutar. Karsinoma in situ SCC' nin tüm özelliklerini gösterir ancak bazal membran henüz aşılmamıştır. İnvaziv SCC'de bazal membran aşılmış, konjonktivanın subepitel stroması tutulmuştur. Konjonktival SCC'lerin çoğu iyi diferansiyedir ve yüzey keratinizasyonu gösterir. Tümör değişen derecelerde sellüler pleomorfizm, boyut değişikliği ve hücre yapısında bozulma gösterir. OYSN'ler melanositlerin çoğalmasına bağlı olarak pigmentasyon da gösterebilir. 3 tip konjonktival SCC'lerin 3 tipi agresif seyir gösterir.

Spindle hücreli SCC, fibroblastlardan ayırımı kolay olmayan iğsi hücreler içerir. Mucoepidermoid SCC'de skuamöz hücrelerin yanında müköz salgılayan hücreler eşlik eder. Adenoid SCC ise oldukça agresif seyir izler. Göz küresi, orbital dokular, lenfatik ve uzak metastaz yapabilir (3).

TEDAVİ

OYSN yönetimi cerrahi ve medikal olarak ikiye ayrılabilir. Cerrahi, tedavinin temelini oluştururken topikal kemoterapötik ajanlar da yaygın olarak kullanılmaktadır.

Cerrahi Yönetim

OYSN'nin cerrahi eksizyonu, limbusun dört saat kadranı veya daha azını kaplayan veya bazal çapı 15 mm veya daha az olan tümörlerin tedavisinde altın standard olmayı sürdürmektedir. Tümör bütünlüğünü bozmadan en az 3-4 mm cerrahi sınır bırakmak önerilmektedir (2).

Metilen mavisi ve rose bengal boyası ile cerrahi sırasında makroskopik tümör sınırları anlaşılabilir. Ön segment OKT de artık OYSN tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda cerrahi sırasında ve öncesinde elde edilen görüntüler tümörün uzanımını gösterebilmekte ve cerrahi sınır güvenliğinde yol gösterici olmaktadır (16).

OYSN, korneaya uzanım gösterdiğinde alkol ile epitelyektomi ardından kresent bıçak yardımıyla Bowman tabakasına zarar vermeden limbusa doğru kornea kazınmalıdır. Bare sklera bırakılarak 3-4 mm cerrahi sınır ile tümör çıkarılmalıdır. Skleral invazyon varlığında 0.2 mm derinlikte lamellar sklerektomi yapılmalıdır. Krioterapi, tümör hücrelerini termal hasara uğratarak rezidü hücreleri ortadan kaldırır. Kriyoterapi sırasında konjonktiva kalıdırılarak dokunun iç kısmına yapılmalıdır, skleradan uzak durulmalıdır. Fazla uygulandığında ön üveit, katarakt, hipotoni, korneal vaskülarizasyon ve hemoraji riski mevcuttur (2). Son olarak oluşan defekt onarılmalıdır. Defekt küçükse primer iyileşmeye bırakılabilir ancak büyükse konjonktival otograft, amniyon membran kullanılabilir. Primer limbal kök hücre nakli yaygın OYSN'lerde limbal kök hücre kaybını önlemek için uygulanmalıdır. Cerrahinin en önemli komplikasyonu rekürrens, enfeksiyon, skar oluşumu ve limbal kök hücre kaybıdır (17). Cerrahi sonrası rekürrens genellikle ilk 2 yıl içerisinde oluşmaktadır ve cerrahi sınır pozitifse rekürrens riski %56'ya kadar çıkabilmektedir. Kriyoterapi rekürrensi engellemektedir. Adjuvan kemoterapi ve adjuvan proton radyoterapi özellikle SSC'li hastalarda rekürrensi azaltmaktadır (18). Enükleasyon tümör globa uzanım gösterdiğinde (mukoepidermoid ve spindle hücreli karsinoma) uygulanması gerekebilir (19). Küçük tümörlerde cerrahi oldukça etkili bir yöntemdir ve medikal tedavi ile benzer rekürrens oranlarına sahiptir.

Medikal Tedavi

ÖS-OKT, konfokal mikroskopi and impresyon sitoloji gibi daha az invaziv tanı yöntemleri sayesinde daha konservatif tedavi modelleri uygulanabilmektedir. İnterferon- α 2b (IFN), 5-fluorouracil (5FU) ve mitomycin C (MMC) OYSN tedavisinde kullanılan topikal kemoterapötik ajanlardır (20). Topikal tedavi cer-

rahi risklerini engellemekle beraber tüm oküler yüzeyin tedavisini de sağlamaktadır. Korneaya uzanan tümörlerde cerrahi sırasında kornea hasarını engeller ve iyi görme sonuçları sağlar. Bu tedavilerin en önemli dezavantajı uzun süreli terapi gerektirmesi ve hasta uyumunun gerektirmesidir (21).

MMC alkilleyici bir ajandır ve oftalmolojide glokom, refraktif ve OSYN cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MMC hızlı çoğalan hücreleri etkiler ve aerobik ve anaerobik yollar üzerinden DNA hasarı oluşturur. MMC'ye bağlı değişiklikler oküler yüzeyde 8 aya kadar kalabilir ve özellikle impresyon sitolojini değerlendirirken dikkate alınmalıdır (21). MMC neoadjuvan, adjuvan veya primer tedavi olarak kullanılabilir. %0.02 veya 0.04 olarak iki ayrı konsantrasyonda ve günde dört kez kullanılır. Toksikite riskinden dolayı 1 hafta verilip 1 hafta ara verilerek ilaç uygulanır. 1 hafta kullanılıp 3 hafta ara verilen veya 14 gün devamlı kullanılan rejimlerde vardır (genellikle %0.02 konsantrasyonlarda) (22). MMC neoadjuvan olarak cerrahi öncesinde tümör boyutlarını küçültmek için de kullanılmaktadır ve bu yaklaşım cerrahi sırasında çevre dokulara ve özellikle limbal kök hücre kaybını engellemede çok etkilidir (23). Adjuvan MMC cerrahi sırasında %0.02 lik MMC bare skleraya 2.5 dakika bekletilerek ya da sonrasında damla formunda uygulanır. Adjuvan MMC ile kriyoterapi uygulanmadığında ve cerrahi sınır pozitif olduğunda bile 5 yıllık izlemlerde rekürens bildirilmemiştir. Bu özellikle kriyoterapinin kullanılmadığı durumlarda rekürensleri engellemede oldukça başarılıdır. MMC tek başına primer tedavide kullanıldığında bile %76-100 oranında tümör rezölüsyonu, %0-35 oranında rekürens sağlamaktadır (25). En yaygın yan etkiler arasında limbal kök hücre kaybı, punktal stenoz, oküler yüzey hasarı, kapak toksisitesi, konjonktival enjeksiyon, epifora, tekrarlayan kornea erozyonu ve punktat keratopati yer almaktadır (22, 23, 24,26).

5FU, primidine analogudur, hızlı çoğalan hücreleri etkiler ve MMC ye göre yüzey toksisitesi daha düşüktür. Glokom ve OYSN cerrahisinde kullanılmaktadır. %1 lik dozda 1 hafta kullanılıp 3 hafta ara verilerek, 1 ay kullanılıp 1 ay ara verilerek veya 3gün kullanılıp 4 gün ara verilerek kullanılabilir. Primer tedavide kullanıldığında %82-100 tümör rezölüsyonu, %7-43 oranında rekürens bildirilmiştir. 5 FU MMC ye göre daha ucuz ve daha az yan etkilere sahiptir ancak daha uzun süre tedavi gerektirmektedir (27,28). Interferonlar anti viral, antiproliferatif, immunomodulatory and cytotoxic özellikleri olan sitokinlerdir. 3 farklı tipi vardır ve tip1 (IFN- α , IFN- β , IFN- γ) enfeksiyon ve neoplazmalarda aktivite gösterir. Recombinant IFN- α 2b (IFN) OYSN ve limbal kök hücre kaybında sık-

lıkla kullanılmaktadır. OYSN HPV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve IFN'nin anti-viral aktivitesinin, OYSN'deki antitümör etkilerinde rol oynadığı düşünülmektedir. En sık kullanılan rejim 1 million IU/ml, günde 4 kez 1-3 ay arasında tümör rezolüsyonu sağlanana kadar kullanımıdır. IFN neoadjuvant olarak cerrahi öncesinde ve adjuvan tedavide cerrahi sonrasında kullanılabilir. Tümör rezolüsyonu %68-100 rekürens %0-9 oranındadır (29,30). MMC hızlı tümör rezolüsyonu sağlasa da yan etkileri IFN göre çok fazladır (23). Topikal IFN konjonktival enjeksiyona, foliküler konjonktivite, korneal erozyona neden olabilese de bu yan etkileri çok nadir görülür ve tedaviyi kesmeyi gerektirmez (29).

Radyoterapi iki şekilde uygulanmaktadır; eksternal ışın radyoterapisi (EBRT) ve brakiterapi (BT). Proton ve elektron EBRT, OYSN'de, etraf dokulara daha az zarar vermesinden dolayı yaygın tümörlerde ve oküler invazyonu olan olgularda kullanılması önerilmektedir (31).

Fotodinamik tedavi, Anti-vasküler endotelial büyüme faktörleri (Anti-VEGF), Cidofovir, Epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri de kullanılmakla beraber etkinlikleri ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. EGFR ve checkpoint inhibitörleri geniş cerrahi uygulanması gereken hastalarda neoadjuvan tedavide kullanılabilir. Tümörü cerrahiden önce küçültmek göz küresinin kurtarılmasını sağlayabilir. Orbitanın dışına yayılan hastalarda ekzentasyon ile kür şansı oluşturabilirler ancak pahalı tedavi yöntemleridirler (32).

Sonuç olarak OYSN en sık görülen oküler malignansilerdendir. Tümöre dokunmadan eksizyon hala en önemli tedavi yöntemidir. Ancak cerrahi ile sadece makroskobik olarak görülebilen tümör çıkarılır. Mikroskopik tutulum riskinden dolayı adjuvan tedavilerle desteklemek gerekmektedir. En sık kullanılan adjuvan tedavi yöntemleri kriyoterapi, topikal MMC, IFN ve 5FU'dur. Cerrahi sırasında ve epitel iyileştikten sonra cerrahi sonrasında kullanılabilirlerdir.

AS OKT ve impresyon sitolojileri ile beraber topikal ajanların primer tedavide özellikle 4 saat kadranından fazla tutulumlarda, limbal kök hücre kaybı riski bulunan 4mmden fazla cerrahi sınır gerektiren tümörlerde kullanımı artmaktadır. Bu tedavilerle cerrahinin olası komplikasyonlarından korunma sağlanır ve tüm oküler yüzey tedavi edilir. Ancak uzun süreli tedavi gerektirirler. MMC, 5FU ve IFN en çok kullanılan ajanlardır ve tümör rezolüsyonu ve rekürens oranları benzerdir.

OYSN birçok teşhis ve tedavi yöntemi ile değerlendirilebilen hastalık grubudur. OYSN'de standart bir yaklaşım yoktur hastaya göre karar vermek ge-

rekmetedir. Daha küçük tümörler, cerrahi veya medikal tedavi ile yönetilebilirlerken, büyük tümörlerin cerrahi sırasında oluşabilecek komplikasyonları azaltmak için neoadjuvan yaklaşımlarla desteklenmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(6):429–450. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(05\)80054-2](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(05)80054-2)
2. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:3–24
3. Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea.* 2003;22:687–704.
4. Hollhumer R, Williams S, Michelow P Ocular surface squamous neoplasia: Population demographics, pathogenesis and risk factors. *Afr. Vis. Eye Health.* 2020; 79. Available at: <http://www.avehjournal.org/index.php/AVEH/article/view/553> [Accessed June 23, 2020]
5. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, et al. Conjunctival tumors: Review of clinical features, risks, biomarkers, and outcomes – The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol.* 2017;6(2):109–120. <https://doi.org/10.22608/APO.201710>
6. Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, et al. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health.* 2013;18(12):1424–1443. <https://doi.org/10.1111/tmi.12203>
7. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: A pooled analysis. *Lancet.* 2005;366(9490):991–998.
8. Gichuhi S, Ohnuma S, Sagoo MS, et al. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res.* 2014;129:172–182. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.10.015>
9. Baeten JM, McClelland RS, Richardson BA, et al. Vitamin A deficiency and the acute phase response among HIV-1-infected and -uninfected women in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:243–249. <https://doi.org/10.1097/00126334-200210010-00016>
10. Peér J. Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Ophthalmol Clin N Am* 18 (2005) 1 – 13.
11. Honavar S, Manjandavida F. Tumors of the ocular surface: A review. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(3):187. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.156912>
12. McKelvie PA. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: A series of 26 cases. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):168–173. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.2.168>
13. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC cancer staging manual.* Cham: Springer; 2017. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-40618-3>
14. Venkateswaran N, Sripawadkul W, Karp CL. The role of imaging technologies for ocular surface tumors. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021 Jul 1;32(4):369–378.
15. Ersoz C, Yagmur M, Ersoz TR, Yalaz M. Preoperative brush and impression cytology in ocular surface squamous neoplasms. *Acta Cytol* 2003;47(1): 13 – 5

16. Karp CL, Mercado C, Venkateswaran N, Ruggeri M, Galor A, Garcia A, et al. Use of high-resolution optical coherence tomography in the surgical management of ocular surface squamous neoplasia: a pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2019;206:17–31
17. Cicinelli MV, Marchese A, Bandello F, Modorati G. Clinical management of ocular surface squamous neoplasia: a review of the current evidence. *Ophthalmol Ther*. 2018;7:247–62.
18. Santoni A, Thariat J, Maschi C, Herault J, Baillif S, Lassalle S, et al. Management of invasive squamous cell carcinomas of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol*. 2019;200:1–9.
19. Kaliki S, Jajapuram SD, Maniar A, Taneja S, Mishra DK. Ocular surface squamous neoplasia with intraocular tumour extension: a study of 23 patients. *Eye*. 2020;34:319–26.
20. Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:336–42.
21. Al Bayyat G, Arreaza-Kaufman D, Venkateswaran N, Galor A, Karp CL. Update on pharmacotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Eye Vis*. 2019;6:24.
22. Ballalai PL, Erwenne CM, Martins MC, Lowen MS, Barros JN. Long-term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and recurrent conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2009;25:296–9.
23. Kusumesh R, Ambastha A, Kumar S, Sinha BP, Imam N. Retrospective comparative study of topical interferon α 2b versus mitomycin C for primary ocular surface squamous neoplasia. *Comp Study*. 2017;36:5.
24. Russell HC, Chadha V, Lockington D, Kemp EG. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1316–21.
25. Zaki AA, Farid SF. Management of intraepithelial and invasive neoplasia of the cornea and conjunctiva: a long-term follow up. *Cornea*. 2009;28:986–8
26. Rudkin AK, Dempster L, Muecke JS. Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia: efficacy and complications of topical chemotherapy: Management of diffuse ocular surface squamous neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43:20–25.
27. Abraham LM, Selva D, Casson R, Leibovitch I. The clinical applications of fluorouracil in ophthalmic practice. *Drugs*. 2007;67:237–55.
28. Parrozzani R, Frizziero L, Trainiti S, Testi I, Miglionico G, Pilotto E, et al. Topical 1% 5-fluorouracil as a sole treatment of corneconjunctival ocular surface squamous neoplasia: long-term study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1094–9.
29. Rudkin AK, Muecke JS. Adjuvant 5-fluorouracil in the treatment of localised ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:947–50. 59.
30. Lewczuk N, Zdebek A, Bogusławska J. Interferon Alpha 2a and 2b in Ophthalmology: A Review. *J Interferon Cytokine Res*. 2019;39:259–72.
31. Stannard C, Sauerwein W, Maree G, Lecuona K. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye*. 2013;27:119–27.
32. Esmaeli B, Sagiv O. Targeted biological drugs and immune check point inhibitors for locally advanced or metastatic cancers of the conjunctiva, eyelid, and orbit. *Int Ophthalmol Clin*. 2019;59: 13–26.