

# Konjonktival İntraepitelyal Neoplazi Tedavisinde Cerrahi Eksizyon ile Birlikte Mitomisin-C Uygulaması ve Sonrası Topikal %0,002'lik Mitomisin-C Damla Uygulamasının Etkinliği

## *Efficacy of Surgical Excision in Combination with Mitomycin C and Postoperative Topical 0.002% Mitomycin C Administration for Treatment of Conjunctival Intraepithelial Neoplasia*

Özlen Rodop Özgür, Nadire Erdoğan\*, Yeşim Oral, Ömer Kamil Doğan\*\*

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Kocaeli Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, Kocaeli, Türkiye

\*\*Paşabahçe Devlet Hastanesi, Göz Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Konjonktival intraepitelyal neoplazi (KİN) tedavisinde cerrahi eksizyon ile birlikte mitomisin-C (mit-C) uygulaması ve sonrasında topikal mit-C damla uygulamasının etkinliğini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2004-Temmuz 2008 tarihleri arasında histopatolojik olarak KİN tanısı almış 12 hastanın 12 gözü tedavi şekilleri ve sonuçları açısından retrospektif olarak incelendi. Gözlerin tümüne sağlam konjonktiva dokusu ile birlikte geniş cerrahi eksizyona ilave olarak %0,02'lik mit-C 2 dakika süreyle uygulandı. Bu hastalardan 5'ine 14 gün süre ile günde 4 defa topikal damla şeklinde %0,002'lik mit-C damla kullanıldı. Çok geniş cerrahi eksizyon yapılan 5 hastanın 3'ünde oluşan konjonktiva açıklığı bir hastada amniyon zaryyla, diğer ikisinde ise konjonktival otogreft ile kapatıldı.

**Sonuçlar:** Yedi kadın ve 5 erkekten oluşan 12 hastanın yaş ortalaması 68,37 (30 ile 94 yaş arası) idi. Hastaların 6'sında sağ gözde, 6'sında ise sol gözde lezyon saptandı. Tutulan konjonktival bölge açısından değerlendirildiğinde; 5'inde nazal, 7'sinde temporal bölgede lezyon mevcuttu. Histopatolojik olarak tanı doğrulandı. Ortalama izlem süresi 41.75 ay (10 ay ile 62 ay arası) olan olguların sadece 1'inde (% 8,3) nüks saptandı. Nüks saptanan olgu geniş cerrahi eksizyon ile birlikte mit-C uygulanmış ve konjonktiva açıklığı amniyon zarı ile örtülmüş olan olguydu.

**Tartışma:** Konjonktival intraepitelyal neoplazi tedavisinde geniş cerrahi eksizyon ile birlikte %0,02'lik mit-C uygulanması ve seçilmiş olgularda ilave topikal %0,002'lik mit-C damla uygulaması güvenilir ve etkili bir tedavi sağlamaktadır. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 138-42*)

**Anahtar Kelimeler:** Konjonktiva, intraepitelyal neoplazi, mitomisin C, cerrahi

### Summary

**Purpose:** To evaluate the efficacy of surgical excision in combination with mitomycin C (mit-C) and postoperative topical mit-C 0.002% administration for the treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN).

**Material and Method:** Twelve eyes of twelve patients who were histopathologically diagnosed as CIN between March 2004 and July 2008 were evaluated retrospectively for their treatment modalities and results. All lesions were excised with wide margins in combination with mit-C 0.02% application for 2 minutes. Five of 12 eyes were treated with topical mit-C 0.002% eye drops four times a day for 14 days after histopathological confirmation. Large conjunctival defects in 5 eyes were reconstructed with amniotic membrane (3 eyes) and autologous conjunctiva (2 eyes).

**Results:** Seven patients were women and 5 were men, with a mean age of 68.37 (range: 30-94) years. The right eye was involved in 6 patients and the left one - in 6 patients. The conjunctival lesion was located on the nasal conjunctiva in 5 eyes and on the temporal one - in 7 eyes. Histopathological diagnosis was CIN in all cases. After a mean follow-up period of 41.75 months (between 10 and 62 months), one recurrence (8.3%) was noted. This case with recurrent lesion has been previously treated with surgical excision in combination with mit-C 0.02% application and the large conjunctival defect has been reconstructed with amniotic membrane.

**Discussion:** Surgical excision in combination with mit-C and use of additional postoperative topical mit-C 0.002% in selected cases for conjunctival intraepithelial treatment provides a safe and effective cure. (*Turk J Ophthalmol 2011; 41: 138-42*)

**Key Words:** Conjunctiva, intraepithelial neoplasia, mitomycin C, surgery

## Giriş

Konjonktivanın yüzey epitelinden kaynaklanan yassı epitel hücreli neoplazileri yüzey epitelinde sınırlı kalabilir (konjonktival intraepitelyal neoplazi veya displazi) veya bazal membranı geçerek alttaki stromaya yayılmış invaziv yassı hücreli karsinomalar şeklinde karşımıza çıkabilir. Günümüzde epitelde sınırlı kalan tipi için konjonktival intraepitelyal neoplazi (KİN) terimi kabul görmekte birlikte bazı yazarlar displazi veya karsinoma in situ terimlerini tercih etmektedir. Anormal hücre proliferasyonu, epitelin sadece bir kısmında mevcutsa hafif KİN (hafif veya orta displazi) tüm epitelde mevcut ise ağır KİN (ağır displazi) olarak isimlendirilmektedir. Bu vakalarda bir sıra sağlam hücreli yüzey katı bulunabilmektedir. Normal yüzey hücreleri kalmadığı takdirde süreç karsinoma in situ olarak adlandırılmaktadır.<sup>1,2</sup>

KİN klinik olarak sıklıkla interpalpebral aralıkta limbusa komşu, pembe, jelatinimsi, sesil veya minimal kabarıklık lezyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Limbal lezyon komşu kornea epitelini içine yayılabilmektedir. Klinik olarak invaziv yassı epitel hücreli (YEH) karsinom genellikle daha büyük ve kabarıktır. Her iki tipte de üzerlerinde lökoplaki bulunabilmektedir.<sup>1,3</sup>

Konjonktival epitelyal malignitelere tedavi seçenekleri arasında basit cerrahi eksizyon, cerrahi eksizyon ile birlikte kriyoterapi, radyoterapi veya topikal kemoterapi sayılabilir. Bununla birlikte basit cerrahi eksizyon sonrası yüksek nüks oranları bildirilmiştir.<sup>2,3,4</sup> Bunun üzerine 1994'de Shields ve arkadaşları<sup>5</sup> Lynn B. McMahan'ın konferansında oküler yüzey tümörleri için geniş ve derin cerrahi sınırlardan eksizyon, konjonktival eksizyon kenarlarına kriyoterapi, korneal kısım için alkol ile epitelyum soyulması gibi daha agresif bir tedavi yaklaşımı savunmuşlardır.

Cerrahi tedavinin yanında özellikle geniş tümörü olanlarda, tekrarlayan vakalarda ve yaygın korneal komponenti olanlarda topikal mitomisin C (mit-C), 5 florourasil veya interferon ile tedavi önerilmiştir. Az hasta sayılı yayınlarda invaziv olmayan oküler yüzey yassı hücreli neoplazilerde hem topikal mit-C hem de interferon ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir.<sup>1,4,6</sup>

Bu retrospektif çalışmamızda KİN tanısı konmuş, tümüne cerrahi ile birlikte mit-C uygulanmış 12 olgunun ve ilave topikal %0,002'lik mit-C damla tedavisi uygulanmış 5 olgunun ortalama 41,75 aylık takip sonuçlarını değerlendirdik.

## Gereç ve Yöntem

Mart 2004-Temmuz 2008 tarihleri arasında Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Göz Klini-

ği'nde histopatolojik olarak KİN tanısı almış 12 hastanın 12 gözü tedavi şekilleri ve sonuçları açısından retrospektif olarak incelendi. Çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır ve kurumumuz etik kurulundan ve çalışmaya katılmış insanlardan "Bilgilendirilmiş olur" formları alınmıştır. Tüm gözlerle geniş konjonktival eksizyonel biyopsi uygulanmıştı. Lezyonlar lokal anestezi altında, geniş sağlam konjonktival doku içerecek şekilde eksize edilmişti. Kornea yüzeyindeki lezyonlar kresent bıçak yardımıyla bazal membran yüzeyinden soyularak eksize edilmişti. Gözlerin tümüne cerrahi ile birlikte çıplak skleral bölgeye %0,02'lik mit-C 2 dakika süresince uygulanmış ve 200 mL serum fizyolojik ile irriye edilmişti. Çok geniş cerrahi eksizyon yapılan 3 gözde oluşan konjonktiva açıklığı amniyon zarı ile, diğer 2 gözde otojen konjonktiva grefti ile kapatılmıştı. Hastalardan geniş korneal invazyonu olan 5'ine histopatolojik tanıdan sonra (10-15 gün sonra) 14 gün süre ile günde 4 defa topikal damla şeklinde %0,002'lik mit-C damla uygulanmıştı. İlacın sistemik emilimi ve toksisitesini azaltmak amacıyla, hastalar damlatma sırasında punktumlar üzerine bası uygulamaları konusunda uyarılmışlardı.

Hastalar cerrahi sonrası 1. gün, 1. hafta, 2.hafta, 1. ay, 3. ay ve daha sonra 6 ay ara ile kontrollere çağrılmışlardı. Kontroller sırasında tam oftalmolojik muayeneleri yapılmış, nüks ve tedavi komplikasyonları araştırılmıştı. Topikal mit-C damla tedavisi verilen hastalar ilaca bağlı komplikasyon gelişme riskine karşı tedavi süresince 3 gün ara ile kontrollere çağrılmışlardı.

## Bulgular

Yaş ortalaması 68,37 (30 ile 94 yaş arası) olan 12 hastanın 12 gözüne klinik olarak pembe, jelatinöz, lökoplazik hafif kabarıklık lezyonları nedeniyle konjonktival malignensi düşünülerek sağlam konjonktiva dokusu ile birlikte geniş cerrahi eksizyon uygulandı. Hastaların 6'sında sağ gözde, 6'sında ise sol gözde lezyon saptandı. Hastaların 7'i kadın, 5'i erkek idi. Tutulan konjonktival bölge açısından değerlendirildiğinde 5'inde nazal tarafta, 7'sinde temporal tarafta lezyon mevcuttu. Histopatolojik olarak 12 olgu da KİN tanısı aldı. Hastalardan birinde aynı zamanda burun üzerinde daha önce eksize edilerek histopatolojik olarak epidermoid karsinom tanısı almış lezyon öyküsü mevcuttu.

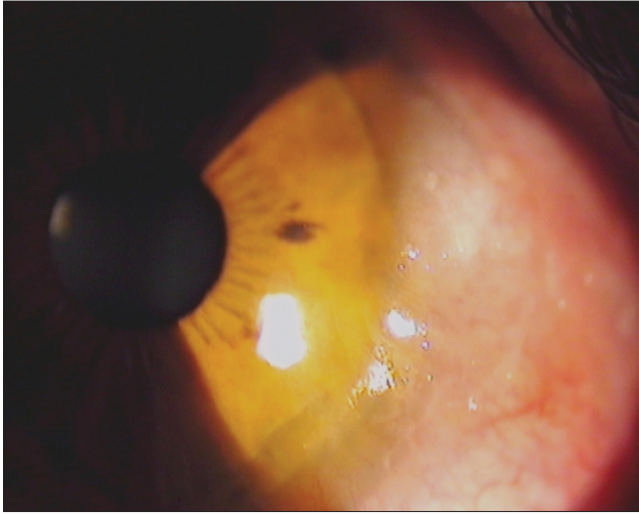
Tüm olgularda cerrahi sonrası klinik olarak iyileşme saptandı (Resim 1, 2). Ortalama izlem süresi 41.75 ay (10 ay ile 62 ay arası) olan olguların 1'inde (%8,3) nüks saptandı. Nüks saptanan olgu geniş cerrahi eksizyon ile birlikte mit-C uygulanmış ve konjonktiva açıklığı amniyon zarı ile örtülmüş bir olguydu. Cerrahiden yaklaşık 34 ay sonra hasta aynı bölgede öncekinden daha geniş bir

lezyon ile polikliniğimize başvurdu. Hastaya yine geniş cerrahi eksizyon ile birlikte mit-C, amniyon zarı ile açıklığın örtülmesi ve histopatolojik olarak tanı doğrulandıktan sonra 14 gün süre ile günde 4 kere topikal mit-C damla uygulandı. Aynı hasta 2. cerrahiden 16 ay sonra aynı bölgede nüks ile başvurdu. Hastaya cerrahi öncesi 2 hafta boyunca günde 4 kez birer damla topikal mit-C tedavisi uygulandıktan sonra geniş cerrahi eksizyon uygulandı. Defekt üst temporal bölgeden alınan konjonktival otogreft ile kapatıldı. Hastaya cerrahiden 2 hafta sonra tekrar 14 gün süre ile topikal %0,002'lik mit-C damla uygulandı. Altı aylık takibinde klinik olarak herhangi bir nüks bulgusuna rastlanmadı (Resim 3,4,5,6).

Topikal mit-C damla tedavisi uygulanan 5 hastadan 1'inde hafif hiperemi ve irritasyon bulguları saptandı. Ancak hiçbir hastada tedaviyi yarım bırakacak düzeyde ağır yan etkiler gözlenmedi.

### Tartışma

Konjonktivanın epitelyal neoplazileri sıklıkla ileri yaşlarda ve erkeklerde gözlenmekle birlikte, bağışıklık sistemi zayıf olan veya kseroderma pigmentozum olan olgularda genç yaşlarda da görülebilmektedir. Olgularımızın hiçbirinde bahsedilen predispozan faktörler olmamasına rağmen çalışmamızdaki 2 olgu 40 yaşın altında idi, diğer olgular 60 yaş ve üzerindedir. Diğer risk faktörleri ileri yaş, açık ten, ultraviyole, sigara ve petrol ürünleri maruziyetidir. Bazı yayınlarda intraepitelyal neoplazilerin genç yaşlarda rastlanabildiği belirtilmiştir. Çoğu yayınlarda erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilmesine rağmen çalışmamızda her iki cinsten eşit oranda görülmüştür. Ayrıca human papilloma virüsü tümör gelişiminde önemli bir rol oynayabilmektedir.<sup>3,4</sup>

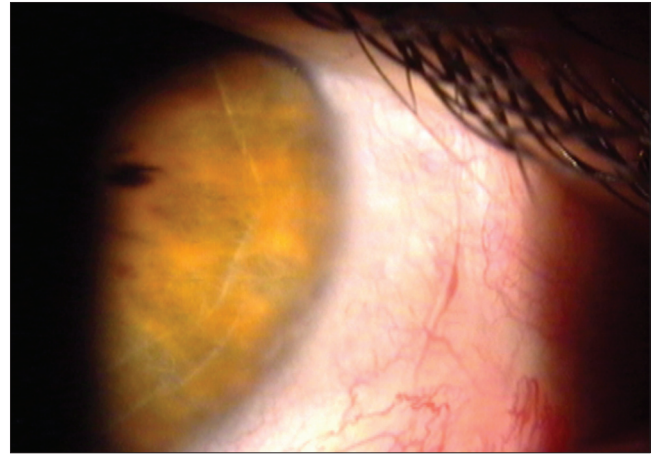


**Resim 1.** Konjonktival intraepitelyal neoplazili bir olgu

Deri veya organ malignitelerinin konjonktivanın epitelyal neoplazileri ile birlikte görülebildiği bildirilmiştir. Bizim de bir olgumuzda eş zamanlı olarak deride epidermoid karsinom mevcuttu.<sup>3,7</sup>

Konjonktivanın epitelyal neoplazilerinde günümüzdeki tedavi seçenekleri, kriyoterapi ile birlikte veya tek başına cerrahi eksizyon ve topikal kemoterapidir. Radyoterapinin sklera nekrozu, katarakt, kuru göz, radyasyon vaskulopatisine bağlı görme kaybı gibi ciddi komplikasyonları olabileceğinden günümüzde kullanım alanı sınırlanmıştır. Basit cerrahi eksizyon sonrası bildirilen nüks oranlarının oldukça yüksek olması nedeniyle, 1994'de Shield's ve arkadaşlarının<sup>3,4,5,8</sup> tarif ettiği şekilde geniş cerrahi eksizyon, komşu konjonktival dokuya kriyoterapi ve kornea invazyonu olan bölgenin 2 mm ötesine saf alkol uygulanarak tümör dokusunun soyulması tekniğinin nüksü önlemede daha etkili bir yöntem olabileceği ileri sürülmüştür.

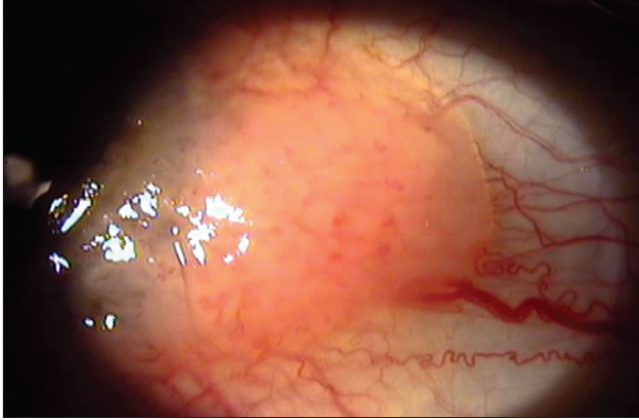
Cerrahi eksizyon sonrası göreceli yüksek nüks riski nedeniyle mit-C, 5-florourasil ve interferon gibi çeşitli topikal ajanlar önerilmiştir. Mit-C aynı zamanda cerrahi ile birlikte ve direkt uygulama şeklinde kullanılmıştır.<sup>3,4,6,8,9-11</sup> Limbal bölgeden cerrahi eksizyonun bölgesel limbal yetmezliğe neden olabileceği ve basit cerrahi eksizyonun da nüks oranlarının yüksek olması nedeniyle sadece topikal mit-C tedavisi öneren çalışmalar mevcuttur, ancak bu çalışmaların 5 yıllık takip sonuçları henüz yayınlanmamıştır.<sup>4,6,12</sup> Sturges ve arkadaşlarının<sup>4</sup> yaptıkları cerrahi ile topikal interferon uygulamasını karşılaştıran bir çalışmada tümörsüz geçen takip süresi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Topikal interferon alfa-2b uygulamasının cerrahi eksizyona göre limbal kök hücre hasar riskinin daha az olması ve mikroskopik düzeydeki hastalığa da etkisinin olabilmesi gibi teorik avantajları olabileceğini bildirmişlerdir.



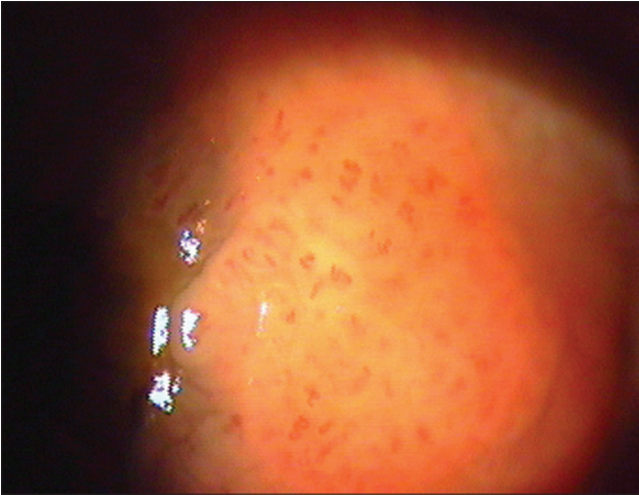
**Resim 2.** Aynı olgunun geniş cerrahi eksizyon ve %0,02'lik mit-C uygulanarak tedavi edildikten sonraki görüntüsü (ameliyat sonrası 1. ay)

Mit-C, DNA sentezini inhibe eden bir alkilleyici ajandır. İlk kez Frucht-Pery ve Rozenman<sup>8,11,13,14</sup> 1994'de korneal intraepitelyal neoplazilerde mit-C kullanımı ile ilgili başarılı sonuçlar bildirmiştir. Hirst ve arkadaşları<sup>6</sup> 48 olguluk bir çalışmalarında placebo ile topikal %0,04'lük topikal mit-C tedavisini karşılaştırmışlar ve bu çalışmanın sonucunda topikal mit-C kullanımını ilk tedavi seçeneği olarak önermişlerdir.

Çalışmamızda cerrahi sırasında %0,02'lik mit-C'yi tüm olgularda uyguladık. Ancak geniş kornea invazyonu olan olgularda histopatolojik tanı konduktan sonra ek olarak 14 gün süre ile %0,002'lik topikal mit-C damla tedavisi uyguladık. Buradaki amacımız cerrahi eksizyona rağmen mikroskopik düzeyde kalmış olabilecek tümör hücrelerini ortadan kaldırmaktır. Cerrahi sırasında kriyoterapi uygulamadığımız için tüm hastalara %0,02'lik mit-C uyguladık. Cerrahi sırasında uygulanan mit-C ile tedavi edilen hastalarda nüks oranı %7,7 ile %12,5 arasında



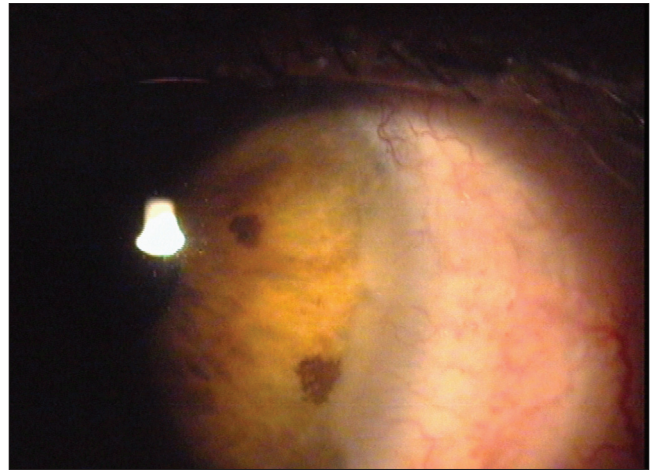
**Resim 3.** Geniş konjonktival intraepitelyal neoplazi olgusu



**Resim 4.** Aynı olgunun geniş cerrahi eksizyon ve %0,02'lik mitomisin C uygulandıktan 34 ay sonra 1. nüksünün görünümü

bildirilmiştir.<sup>11,19</sup> Kemp ve arkadaşlarının<sup>20</sup> bildirdikleri bir çalışmada geniş veya nüks oküler yüzey neoplazisi olan 11 hasta cerrahi ile birlikte mit-C, sadece topikal mit-C, preoperatif topikal mit-C ve cerrahi, cerrahi sırasında ve sonrasında topikal mit-C uygulanan gruplar olarak ayrılarak takip edilmişler. Çalışmanın sonucunda mit-C adjuvan tedavisinin bu olgularda olumlu klinik sonuçlar verdiği kanısına varmışlardır. Topikal damla olarak mit-C uygulamasında farklı konsantrasyonlar bildirilmiştir. Daha çok %0,02 ile %0,04 konsantrasyonlarda topikal mit-C kullanılmıştır. Ancak bu konsantrasyonlarda kullanıma bağlı limbal yetmezlik, yoğun konjonktival inflamasyon, sklera perforasyonu, punktum ve kanalikül stenozu gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmesinden dolayı %0,002 gibi daha seyreltilmiş konsantrasyonda kullanımı öneren çalışmalar da vardır.<sup>1,6,13,15,16</sup> Çalışmamızdaki olgulara cerrahi sırasında zaten %0,02'lik mit-C uyguladığımız için topikal damla formunda mit-C'yi seyreltilmiş konsantrasyonda uygulamayı tercih ettik ve 1 olgu dışında nüks görmedik. Yan etki olarak 2 hastada hafif iritasyon bulgusu dışında ciddi yan etkilerle karşılaşmadık.

Chen ve arkadaşları<sup>17</sup> bildirdikleri 27 olguluk bir seride tüm hastalara geniş cerrahi eksizyon sonrasında ek olarak topikal %0,04'lük mit-C uygulamışlar ve ortalama 27 aylık takip sonunda hiç nüks görmemişlerdir. Pery ve arkadaşları cerrahi eksizyon sonrası rezidüel tümör kalan 5 konjonktival skuamöz hücreli olguya 14 gün süre ile %0,02 ve %0,04'lük topikal mit-C uygulamışlar ve tedavi 1 ay sonra yaptıkları kontrol biyopsilerinde malign hücrelere rastlamamışlar.<sup>12</sup> Soysal ve arkadaşlarının<sup>8</sup> bildirdikleri benzer bir çalışmada cerrahi sınırlarda tümör saptanan olgular çalışmaya dahil edilmiş ve bunlara 14 gün süre ile topikal %0,02'lik mit-C uygulanmış ve ortalama 29 aylık takip süresince hiçbir olguda nüks saptan-



**Resim 5.** Aynı olgunun geniş cerrahi eksizyon ve %0,02'lik mitomisin C ve sonrası topikal %0,002'lik mitomisin C uygulandıktan 16 ay sonraki 2. nüksünün görünümü

mamıştır. Konjonktival intraepitelyal neoplazilerde cerrahi sınırlar tam olarak belirlenemediği için cerrahi eksizyon sonrası nüks riski %53 gibi çok yüksek oranlarda olabilmektedir.<sup>6,7</sup> Çalışmamızda bu bilgileri göz önünde tutarak ek olarak tüm olgulara cerrahi sırasında %0,02'lik mit-C tedavisi uyguladık ve geniş korneakonjonktival tutulum olan olgulara ek olarak %0,002'lik topikal mit-C uyguladık. Ortalama 41,75 aylık takip sonunda klinik olarak 1 hastada (% 8,3) nüks saptadık. Ancak bu hastaya ilk cerrahi tedavi sonrası topikal mit-C uygulanmamış, sonraki iki nüksünden sonra topikal tedavi uygulanmıştır ve tedaviden sonra 6 ay geçmesine rağmen nüks saptanmamıştır.

Sonuç olarak konjonktival intraepitelyal tümörlerde cerrahi eksizyona ek olarak kriyoterapi, mit-c, 5-florourasil, interferon alfa ile immünoterapi, cerrahi sırasında topikal alkol veya üre uygulamaları önerilmektedir. Ancak buna rağmen cerrahi sınırlar tam belirlenemediğinden özellikle geniş tümörlerde rezidüel mikroskopik düzeyde lezyon kalabilmektedir. Bu nedenle cerrahi ile birlikte %0,02'lik mit-C uygulaması ve yineleme riski olan geniş lezyonlarda cerrahi sonrası %0,002'lik topikal mit-C uygulaması etkili ve güvenli bir yöntemdir.

## Kaynaklar

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol.* 2004;49:3-24.
2. McKelvie PA, Daniell M, McNab A, Loughnan M, Santamaria JD. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:168-73.
3. Tunç M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol.* 1999;83:98-103.
4. Sturges A, Butt AL, Lai JE, Chodosh J. Topical interferon or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology.* 2008;115:1297-302.
5. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:808-15.
6. Hirst LW. Randomized controlled trial of topical mitomycin C for ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology.* 2007;114:976-82.
7. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995;39:429-49.
8. Soysal HG, Yazar Z. Konjonktiva Yüzeyel Malign Tümörlerinin Tedavisinde Postoperatif Topikal Mitomisin C'nin Etkinliği. *Turk J Ophthalmol.* 2008;38:464-7.
9. Rozenman Y, Frucht-Pery J. Treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia with topical drops of mitomycin C. *Cornea.* 2000;19:1-6.
10. Shields CL, Naseripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:601-6.
11. Erkiş K, Özkırış A, Öner A, Köse ZA, Karaman B, Doğan H. Konjonktival intraepitelyal neoplazi tedavisinde cerrahi eksizyon ile birlikte mitomisin-c uygulamasının sonuçları. *Turk J Ophthalmol.* 2002;32:737-40.
12. Boehm MD, Huang AJ. Treatment of recurrent corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia with topical interferon alfa 2b. *Ophthalmology.* 2004;111:1755-61.
13. Billing K, Karagiannis A, Selva D. Punctal-canalicular stenosis associated with mitomycin -C for corneal epithelial dysplasia. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:746-7.
14. Frucht-Pery J, Rozenman Y. Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 1994;117:164-8.
15. Dudley BW, Malecha MA. Limbal stem cell deficiency following topical mitomycin C treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:950-1.
16. Prabhasawat P, Tarinvorakup P, Tesavibul N, et al. Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea.* 2005;24:443-8.
17. Chen C, Louis D, Todd T, Muecke J. Mitomycin C as an adjunct in the treatment of localized ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:17-8.
18. Frucht-Pery J, Rozenman Y, Pe'er J. Topical mitomycin-c for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology.* 2002;109:548-52.
19. Siganos CS, Kozobolis VP, Christodoulakis EV. The intraoperative use of mitomycin-C in excision of ocular surface neoplasia with or without limbal autograft transplantation. *Cornea.* 2002;21:12-6.
20. Kemp EG, Harnett AN, Chatterjee S. Preoperative topical and intraoperative local mitomycin C adjuvant therapy in the management of ocular surface neoplasias. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:31-4.