

دکتر میترا زمانی - فلورواوراسیل موضعی در درمان نئوپلازی

## فلورواوراسیل موضعی در درمان نئوپلازی داخل اپی تلیومی ملتحمه‌ای - قرنيه‌ای

دکتر میترا زمانی\* و دکتر فریده شریفی پور\*

### چکیده

**هدف:** تعیین تاثیر ۵-فلورواوراسیل (۵-FU) موضعی ۲ درصد پس از درمان جراحی در نئوپلازی داخل اپی تلیومی ملتحمه‌ای - قرنيه‌ای.

**روش پژوهش:** تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد، بر روی ۷ بیمار که با تشخیص نئوپلازی داخل اپی تلیومی ملتحمه‌ای - قرنيه‌ای تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، انجام شد. در همه موارد، تشخیص بالینی با بررسی آسیب‌شناسی تایید شد. پس از جراحی، قطره ۵-FU موضعی ۲ درصد، تهیه شده در اشک مصنوعی، به میزان ۲ بار در روز در ماه اول و یک بار در روز در ماه دوم تجویز شد. حداقل مدت پی‌گیری ۷ ماه بود و بیماران از نظر عود تومور، از بین رفتن بقایای احتمالی تومور اولیه و عوارض ۵-FU موضعی مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** بیماران شامل ۶ مرد و یک زن با میانگین سنی ۵۶٫۱ سال (۴۰ تا ۷۲ سال) بودند. متوسط پی‌گیری ۱۴٫۲ ماه از حداقل ۷ ماه تا حداکثر ۱۸ ماه بود. در همه موارد، بهبود بالینی دیده شد. در یک مورد به دلیل وسعت درگیری چشم، ضایعه به صورت ناقص برداشته شد. در طول درمان، عارضه‌ای مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** ۵-FU موضعی ممکن است روش موثری در درمان و پیش‌گیری از عود نئوپلازی داخل اپی تلیومی ملتحمه‌ای - قرنيه‌ای باشد و به نظر می‌رسد که تحمل آن حتی در غلظت‌های بیش‌تر از ۱ درصد، خوب باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۳؛ سال ۹، شماره ۴: ۳۳۶-۳۳۳.

• پاسخ‌گو: دکتر میترا زمانی

\* استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی اهواز

بیمارستان امام خمینی و بیمارستان سینا

تاریخ دریافت مقاله: ۱۵ مهر ۱۳۸۲

تاریخ تایید مقاله: ۲۶ بهمن ۱۳۸۲

### مقدمه

نئوپلازی داخل اپی تلیومی ملتحمه‌ای - قرنيه‌ای یا CCIN (conjunctival corneal intraepithelial neoplasia)، بیماری غیرشایعی است که طیف آن از دیسپلازی خفیف تا کارسینوم درجا متفاوت می‌باشد<sup>۱</sup>. در همه این حالات، ضایعه محدود به اپی تلیوم است. منظور از کارسینوم درجا، درگیری تمام ضخامت اپی تلیوم با وجود یاخته‌های آتیپیک و از بین رفتن قطبیت یاخته‌ها از قاعده به سطح است. درمان معمول این اختلالات، برداشتن ضایعه با وجود حاشیه پهن از بافت ملتحمه به ظاهر طبیعی می‌باشد ولی میزان عود اغلب بالاست و از ۱۵ تا ۵۲

درصد متفاوت می‌باشد<sup>۲</sup>. به همین دلیل، درمان‌های کمکی متعددی در جهت کم کردن میزان عود پیشنهاد شده‌اند؛ کرایوتراپی، درمان با پرتوتابی بتا، اوره موضعی، ایمنی‌درمانی، اینترفرون آلفا ۲b و شیمی‌درمانی موضعی، از جمله این درمان‌های همراه با جراحی می‌باشند<sup>۳-۵</sup>.

در سال‌های اخیر، استفاده موضعی از عوامل ضدنئوپلازی نظیر میتومایسین - سی (MMC) و ۵-فلورواوراسیل (۵-FU) در پس‌رفت انواع اولیه و راجعه CCIN و ضایعات ملانوسیتی موثر گزارش شده‌اند<sup>۶-۷</sup>.

و یک بار در روز برای ماه دوم برای بیمار تجویز شد. همراه با FU-۵ موضعی در ماه اول، از استروید با مقدار کم نیز استفاده شد. حداقل مدت پی‌گیری ۷ ماه بود و بیماران از نظر از بین رفتن بقایای احتمالی تومور و طبیعی شدن نمای بالینی ملتحمه، عود و عوارض دارویی FU-۵ موضعی بررسی شدند.

این مطالعه با هدف تعیین تاثیر FU-۵ موضعی با غلظت ۲ درصد به صورت مصرف مداوم طی دو ماه بعد از عمل جراحی در مبتلایان به CCIN مراجعه‌کننده به بیمارستان سینا و امام خمینی اهواز طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ انجام شده است.

### روش پژوهش

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع مقایسه قبل و بعد، بر روی ۷ بیمار مبتلا به CCIN که تحت عمل جراحی قرار گرفتند، انجام شد. در همه موارد، تشخیص بیماری با بررسی آسیب‌شناسی نمونه به دست آمده ضمن جراحی تایید گردید. منظور از CCIN، هر درجه‌ای از دیسپلازی (از خفیف تا شدید) و شامل درگیری تمام ضخامت اپی‌تلیوم بدون هرگونه شواهدی از تهاجم به غشای پایه زیرین خود یا کارسینوم درجا بود. در همه موارد، عمل جراحی جهت برداشتن تومور یا کم کردن حجم آن انجام شد و پس از عمل، قطره FU-۵ موضعی ۲ درصد، تهیه‌شده در اشک مصنوعی، دوبار در روز برای ماه اول

### یافته‌ها

ویژگی‌های فردی و بیماری افراد مورد بررسی در جدول (۱) ارائه شده‌اند. بیماران شامل ۶ مرد و یک زن با میانگین سنی ۵۶/۱ سال (۴۰ تا ۷۲ سال) بودند. متوسط پی‌گیری ۱۴/۲ ماه (۷ تا ۱۸ ماه) بود. در ۵ مورد، چشم چپ و در ۲ مورد چشم راست درگیر بود. تشخیص آسیب‌شناسی در ۲ مورد، کارسینوم درجا و در بقیه موارد، دیسپلازی متوسط تا شدید داخل اپی‌تلیومی بود. در ۲ مورد براساس گزارش آسیب‌شناسی، حاشیه ضایعه درگیر بود. در پایان پی‌گیری، هیچ‌کدام از بیماران، هیچ‌گونه شواهدی از وجود بیماری را نداشتند.

جدول ۱- ویژگی‌های فردی و بیماری و نتیجه درمان با ۵-فلورواوراسیل در مبتلایان به نئوپلازی داخل اپی‌تلیومی ملتحمه‌ای- قرنیه‌ای

شماره	سن (سال)	جنس	دید	چشم گرفتار	گزارش آسیب‌شناسی	پی‌گیری (ماه)
۱	۷۲	مرد	۲۰/۴۰	نازال چشم چپ	کارسینوم درجا، حاشیه سالم	۱۸
۲	۶۰	مرد	۲۰/۲۰۰	نازال چشم چپ	دیسپلازی شدید، حاشیه درگیر	۱۲
۳	۴۲	مرد	۲۰/۲۰	تمپورال چشم راست	دیسپلازی متوسط، حاشیه سالم	۱۶
۴	۴۵	زن	۲۰/۲۰	نازال چشم چپ	دیسپلازی متوسط، حاشیه سالم	۱۶
۵	۶۴	مرد	۲۰/۲۵	تمپورال چشم چپ	کارسینوم درجا، حاشیه درگیر	۱۷
۶	۷۰	مرد	۱ m cf	تمپورال چشم چپ	دیسپلازی شدید، حاشیه سالم	۱۶
۷	۴۰	مرد	۲۰/۲۰	تمپورال چشم راست	دیسپلازی متوسط، حاشیه سالم	۷

m cf: meter/counting fingers

### بحث

درمان متداول در CCIN، برداشتن تومور به روش جراحی همراه با کرایوتراپی است<sup>۲،۴،۵،۷</sup>. در مواردی که تومور وسیع و منتشر باشد، این عمل اغلب با به جا ماندن نقص وسیع در ملتحمه همراه است و نیاز به جایگزینی دارد و می‌تواند با

در یک مورد، ضایعه منتشر بود (با انتشار به فورنیکس‌های تحتانی و فوقانی) که به طور ناقص ضمن جراحی برداشته شد ولی ظرف دو هفته پس از درمان با FU-۵، بقایای تومور از بین رفتند. در طول درمان، هیچ عارضه‌ای مشاهده نشد. همه بیماران در طول مدت پی‌گیری، فاقد هرگونه شواهدی از عود بودند.

در مجموع می‌توان به این نتیجه رسید که ۵-FU عوارض کم‌تری نسبت به MMC دارد.

گزارش‌های اندکی از مصرف ۵-FU به عنوان داروی ضدنئوپلازی در نئوپلازی‌های سطح چشم وجود دارد<sup>۲-۴</sup>. اولین بار Keizer در سال ۱۹۸۶، با موفقیت ۲ بیمار از ۳ مورد مبتلا به کارسینوم درجای ملتحمه - قرنیه را با قطره ۵-FU موضعی ۱ درصد درمان کرد<sup>۴</sup>. در سال ۱۹۹۵، Yeatts و همکارانش ۶ مورد مبتلا به CCIN را با ۵-FU موضعی ۱ درصد تحت درمان قرار دادند که ۳ موردشان جراحی شده و ۳ مورد فقط درمان دارویی دریافت نموده بودند. دوره درمان دارویی، ۲-۳ هفته بود و دارو ۳-۴ بار در روز استفاده شد. بسته به مورد، درمان از یک تا چند دوره تکرار شد. در نهایت، ۴ مورد در طول پی‌گیری فاقد شواهدی از وجود بیماری یا عود بودند<sup>۴</sup>.

Midena در مطالعه دیگری، ۸ بیمار مبتلا به SCC ملتحمه‌ای را با ۵-FU موضعی ۱ درصد تحت درمان قرار داد. دارو ۴ بار در روز برای مدت ۴ هفته استفاده شد. متوسط پی‌گیری ۲۷ ماه بود که از این تعداد در ۳ مورد، ضایعه به طور ناقص برداشته شده بود؛ ۳ بیمار از موارد عود موضعی بودند و ۲ بیمار، پیش‌تر هیچ درمانی نشده بودند. در نهایت، یک مورد دچار عود موضعی شد و ۷ مورد دیگر پس‌رفت کامل و ثابت بیماری را نشان دادند<sup>۳</sup>.

در مطالعه دیگری که Yeaths و همکارانش در سال ۲۰۰۰ انجام دادند، ۷ بیمار با تایید آسیب‌شناختی CCIN، با ۵-FU موضعی ۱ درصد، به طور اولیه درمان شدند. درمان به صورت دوره‌ای در ۲-۴ دوره انجام شد و متوسط پی‌گیری ۱۸٫۵ ماه بود. همه بیماران به درمان اولیه جواب دادند ولی ۳ مورد عود وجود داشت که در نهایت، در یک مورد اکسزویون جراحی انجام شد، یک مورد دیگر با MMC موضعی و یک مورد نیز با تکرار شیمی‌درمانی با ۵-FU کنترل شد<sup>۴</sup>.

Yamamoto نیز یک مورد از CCIN منتشر را که جراحی شده بود ولی به دلیل عود و کمبود یاخته‌های بنیادی لمب، تحت درمان با MMC موضعی ۲ درصد قرار گرفته بود؛ به دلیل عدم پاسخ به این درمان، به طور موفق با ۵-FU موضعی ۱ درصد ۴ بار در روز برای مدت ۲ هفته، طی دو دوره درمان نمود<sup>۶</sup>.

عوارضی چون ناخنک کاذب، سیمبلفارون یا در برخی موارد، کمبود یاخته‌های بنیادی لمب همراه باشد<sup>۲،۵</sup>. به علاوه، نئوپلاسم‌های داخل اپی‌تلیومی ملتحمه‌ای - قرنیه‌ای، عموماً گسترده‌تر از حدی هستند که در معاینه بالینی دیده می‌شوند؛ به همین دلیل، درمان‌های کانونی کم‌تر در ریشه‌کن نمودن بیماری موثرند<sup>۳،۷</sup>. گرچه کرایوتراپی میزان عود را تا حدود ۷٫۷ درصد کاهش می‌دهد ولی خود می‌تواند با عوارضی چون ادم و فیروز در ملتحمه و قرنیه، آتروفی عنیبیه و التهاب داخل چشمی همراه باشد<sup>۵،۸</sup>.

علاوه بر این، بررسی لبه‌های ضایعه برداشته‌شده ضمن جراحی، به وسیله frozen section، از نظر فنی مشکل و پر هزینه است<sup>۲</sup>. به همین دلایل، درمان‌هایی نظیر پرتوتابی بتا، شیمی‌درمانی موضعی و ایمنی‌درمانی، به عنوان درمان‌های همراه با جراحی یا به تنهایی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

در سال‌های اخیر، استفاده از عوامل ضدنئوپلازی موضعی نظیر MMC و ۵-FU در پس‌رفت انواع اولیه و راجعه CCIN و ضایعات ملانوسیتی ملتحمه، با موفقیت‌هایی همراه بوده است<sup>۲-۷</sup>. گرچه مصرف این داروها در انواع منتشر بیماری یا در شرایط کمبود یاخته‌های بنیادی لمب، موثر گزارش شده است ولی در صورت وجود کارسینوم یاخته سنگ‌فرشی (SCC) نوع مهاجم، به دلیل نفوذ ناقص دارو در لایه‌های زیرین، توصیه نمی‌شوند<sup>۲</sup>.

۵-FU دارویی است که به طور انتخابی در مرحله ساخت‌وساز (S) چرخه یاخته‌ای اثر می‌کند و موجب مهار ساخت DNA می‌شود. این دارو، آنالوگ پیریمیدین است و از ساخت نوکلئوتید تیمین جلوگیری می‌کند<sup>۹،۱۰</sup>. MMC یک آنتی‌بیوتیک مشتق از *Streptomyces caespitosus* است و یک عامل آلکیل‌کننده می‌باشد. MMC به طور غیرانتخابی، هم بر یاخته‌های مرحله استراحت (G<sub>0</sub>) چرخه یاخته‌ای و هم بر یاخته‌هایی که اصولاً وارد چرخه یاخته‌ای نشده‌اند، اثر می‌کند<sup>۹،۱۰</sup>. این دارو در مهار تکثیر فیبروبلاست‌ها، ۱۰۰ بار قوی‌تر از ۵-FU است و می‌تواند تأثیراتی به صورت پیش‌گیری از ایجاد عروق خونی (ضدانژیوژنی) و اثرات سمی بر روی اپی‌تلیوم جسم مژگانی داشته باشد و منجر به هیپوتونی شود<sup>۱۰</sup>. به تازگی، گزارش‌هایی از تغییرات شبه‌بدخیمی در ملتحمه بیماران که تحت درمان با MMC بوده‌اند، منتشر شده است<sup>۲</sup> و

پی‌گیری، هیچ‌گونه شواهدی از وجود بیماری یا عود آن دیده نشد.

به نظر می‌رسد ۵-FU موضعی در درمان و پیش‌گیری از عود در CCIN موثر باشد و در غلظت‌های بالاتر از ۱ درصد و برای مدت طولانی‌تر نسبت به مطالعات انجام‌شده قبلی، قابل تحمل باشد. با وجود این، به بررسی‌های بیشتر و طولانی‌تری جهت ارزیابی اثربخشی غلظت مناسب و طول مدت درمان نیاز است.

مطالعه ما بر روی ۷ بیمار انجام شد که همگی جراحی شده بودند. متوسط پی‌گیری ۱۴/۲ ماه بود و در یک مورد به دلیل گسترده‌گی تومور، ضایعه به طور ناقص برداشته شد. ۵-FU با غلظتی بیش‌تر از مطالعات قبلی، یعنی ۲ درصد، در اشک مصنوعی تهیه شد و برای مدت طولانی‌تری، یعنی ۲ ماه بعد از جراحی اولیه ادامه یافت. در همه موارد، بلافاصله از روز اول بعد از عمل، قطره ۵-FU تجویز شد و در طول مصرف، هیچ عارضه‌ای مشاهده نگردید. در هیچ‌کدام از بیماران، طی مدت

#### منابع

- 1- Arffa RC. Grayson's diseases of the cornea. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1997, Chap. 27: 715-722.
- 2- 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;107:2140-2145.
- 3- Midena E, Angeli CD, Valenti M, Belvis V, Baccato P. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. *Br J Ophthalmol* 2000;84:268-272.
- 4- Yeatts RP, Ford JG, Stanton CA, Reed JW. Topical 5-fluorouracil in treating epithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 1995;102:1338-1344.
- 5- Shields CL, Naseripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002;133:601-606.
- 6- Yamamoto N, Ohmura T, Suzuki H, Shirasawa H. Successful treatment with 5-fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin-C. *Ophthalmology* 2002;109:299-252.
- ۷- حسینی تهرانی مهدی، منجئی آزاد بهروز. میتومایسین C موضعی در درمان نئوپلازی داخل اپی‌تلیالی ملتحمه‌ای-قرنیه‌ای و کارسینوم سلول سنگفرشی. *مجله چشم‌پزشکی بینا* ۱۳۸۰؛ سال ۷، شماره ۱: ۳۲-۲۵.
- 8- Jakobiec FA, Stein MF. Corneal tumors. In: Kaufman E. The Cornea. 2nd ed. Boston: Butterworth-Heinemann; 1998: 604-620.
- 9- Salmon SE, Sartorelli AC. Cancer chemotherapy. In: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk: Applenton & Lange; 1995: 823-857.
- 10- Epstein DL, Allingham RR, Schuman JS. Chandler and Grant's glaucoma. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994, Part IX: 526-530.