

# Uso de mitomicina C tópico no tratamento da neoplasia intra-epitelial córneo-conjuntival e carcinoma espinocelular conjuntival - Resultados preliminares

*Topical use of mitomycin C for the treatment of corneal-conjunctival intraepithelial neoplasia and conjunctival squamous cell carcinoma - Preliminary results*

Priscilla Luppi Ballalai<sup>1</sup>  
José Álvaro Pereira Gomes<sup>2</sup>  
Myrna Serapião dos Santos<sup>3</sup>  
Denise de Freitas<sup>4</sup>  
Clélia Maria Erwenne<sup>5</sup>  
Moacyr Rigueiro<sup>6</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a segurança, a eficácia e a recidiva tumoral após o uso de mitomicina C (MMC) tópica no tratamento de neoplasias intra-epiteliais (NIC) primárias e recidivadas e carcinomas espinocelulares (CEC) recidivados. **Métodos:** Dois grupos de pacientes foram tratados. Grupo 1 com diagnóstico de NIC primário ou recidivado fez uso do colírio de MMC 0,02%, 4 vezes ao dia por 28 dias. O grupo 2 com diagnóstico de CEC recidivado fez uso do colírio de MMC 0,02%, 4 vezes ao dia por 21 a 28 dias. Após o término do tratamento era feita citologia exfoliativa para controle ou biópsia nos casos de lesão residual. **Resultados:** Oito pacientes com NIC e 1 com CEC mostraram regressão total da lesão e citologia exfoliativa de controle negativa para células neoplásicas. Em 1 paciente com NIC e 2 com CEC, houve regressão parcial das lesões, tendo sido necessária exérese cirúrgica da lesão residual, com exame anatomopatológico negativo para neoplasia. Os efeitos colaterais foram transitórios e desapareceram após a suspensão do colírio. Não houve recidiva tumoral num seguimento médio de 24,9 meses. **Conclusão:** Os resultados preliminares desse estudo sugerem que o uso da MMC tópica é opção segura e eficaz como tratamento único de NIC primária ou recidivada e no tratamento do CEC recidivado, porém não evitando a cirurgia na maioria dos pacientes com CEC. Não foram observadas recidivas tumorais durante o segmento. Mais estudos são necessários, com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento para confirmar esses resultados.

**Descritores:** Mitomicina/uso terapêutico; Neoplasias oculares/quimioterapia; Neoplasias da conjuntiva/quimioterapia; Carcinoma de células escamosas/quimioterapia; Epitélio da córnea/patologia

<sup>1</sup> Pós graduanda nível Doutorado do Setor de Tumores Oculares da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

<sup>2</sup> Doutor em Oftalmologia e médico do setor de Córnea e Patologia Externa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

<sup>3</sup> Estagiária do Setor de Córnea e Patologia Externa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

<sup>4</sup> Doutora em Oftalmologia e médica do Setor de Córnea e Patologia Externa da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

<sup>5</sup> Doutora em Oftalmologia e Chefe do Setor de Tumores Oculares da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

<sup>6</sup> Médico Patologista do Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

**Endereço para correspondência:** Priscilla Luppi Ballalai - Rua Embu, 206/14 São Paulo (SP) CEP 04039-060 - E-mail: pbbordon@terra.com.br

Recebido para publicação em 04.12.2000

Aceito para publicação em 06.03.2003

## INTRODUÇÃO

A neoplasia intra-epitelial córneo-conjuntival (NIC) é uma lesão unilateral, lentamente progressiva e com baixo potencial de malignidade<sup>(1-2)</sup>. Sua incidência é de aproximadamente 1,9 casos:100.000 pessoas/ano e apresenta aproximadamente 1/3 de todas as lesões epiteliais adquiridas da conjuntiva submetidas à exérese cirúrgica<sup>(3-4)</sup>. A forma de apresentação varia desde lesões bem delimitadas, com aspecto gelatinoso ou leucoplásico a formas mais difusas e pagetóides<sup>(5)</sup>. Quando há invasão da membrana basal a lesão denomina-se carcinoma invasivo de células escamosas (CEC)<sup>(5-6)</sup>.

O tratamento de escolha da NIC e do CEC consiste na biópsia excisional, associada à crioterapia, na tentativa de reduzir as recidivas tumorais<sup>(7-8)</sup>. O uso tópico da MMC tem sido proposto por vários autores no tratamento de

NIC e CEC como opção à cirurgia ou como adjuvante na prevenção de recidivas tumorais, em casos selecionados<sup>(9-11)</sup>.

O objetivo deste estudo preliminar é avaliar prospectivamente a segurança e eficácia do uso da Mitomicina C tópica como tratamento único em casos de NIC primárias ou recidivadas e CEC recidivado, bem como avaliar a recidiva tumoral após o tratamento.

## MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 2 grupos de pacientes: grupo 1- pacientes com displasia córneo-conjuntival (NIC) primária ou recidivada e grupo 2- pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) recidivado.

No grupo 1 o diagnóstico foi feito por exame clínico e/ou histopatológico, através de citologia exfoliativa. O material para a citologia exfoliativa foi colhido da córnea e conjuntiva, após instilação de colírio anestésico, utilizando-se a espátula de Kimura, sendo a seguir fixado em lâmina com albumina e álcool absoluto.

No grupo 2 os pacientes tiveram confirmação do diagnóstico pelo exame anátomo-patológico, pois tinham sido submetidos previamente à exérese cirúrgica + crioterapia.

Os pacientes do grupo 1 foram orientados a instilar no olho acometido o colírio de MMC 0,02%, 1 gota, 4 vezes ao dia por um período de 28 dias, fazendo oclusão manual do ponto lacrimal por 3 minutos, após a instilação do mesmo. Após 14 dias, o paciente era orientado a usar um novo frasco de colírio, devido ao prazo de validade do mesmo.

Os pacientes do grupo 2 foram orientados a instilar no olho acometido o colírio de MMC 0,02%, 1 gota, 4 vezes ao dia por um período de 28 dias, fazendo oclusão manual do ponto lacrimal por 3 minutos, após a instilação do mesmo.

Os pacientes foram submetidos a exames biomicroscópicos semanais durante o período de uso do colírio de MMC, e foram registradas as alterações observadas e sintomas referidos pelos pacientes. Não houve uso de outro colírio durante o período de tratamento.

Após 1 mês do término do tratamento era colhida citologia exfoliativa para controle ou indicado biópsia no caso de lesão residual.

O seguimento seria feito a cada 3 meses nos primeiros 12 meses após o término do tratamento, e a cada 6 meses após este período.

O protocolo foi aprovado pela comissão de ética da instituição e os pacientes assinaram um termo de consentimento para a realização do tratamento.

## RESULTADOS

Foram tratados 9 pacientes com NIC e 3 pacientes com CEC.

Dos 9 pacientes com NIC, 8 apresentavam lesões primárias e 1 lesão recidivada. Cinco eram do sexo masculino e 4 do sexo

feminino. A idade variou de 38 a 87 anos (média 59 anos). Todos os pacientes utilizaram o colírio de MMC 0,02%, 1 gota, 4 vezes ao dia, por 28 dias.

Oito pacientes apresentaram regressão total da lesão, com citologia exfoliativa negativa após 1 mês do término do tratamento. (Figuras 1,2,3 e 4). Um paciente apresentou regressão parcial da lesão, tendo sido submetido à biópsia excisional, com resultado negativo para displasia.

O seguimento variou de 13 a 15 meses, sem evidência de recidiva tumoral. (Tabela 1)

Todos os 3 pacientes com CEC submetidos ao tratamento apresentavam lesões recidivadas. Dois eram do sexo masculino e 1 do sexo feminino. A idade variou de 38 a 60 anos (média 50 anos). Dois pacientes utilizaram o colírio de MMC 0,02%, 1 gota 4 vezes ao dia, por 28 dias e um paciente utilizou o colírio por 21 dias, pois houve regressão total da lesão neste período, com citologia exfoliativa de controle negativa após 1 mês do término do tratamento

Dois pacientes apresentaram regressão parcial da lesão e foram submetidos à exérese cirúrgica da lesão residual, mas o exame anátomo-patológico não evidenciou células neoplásicas.



Figura 1 - Paciente com NIC primária, invadindo a córnea

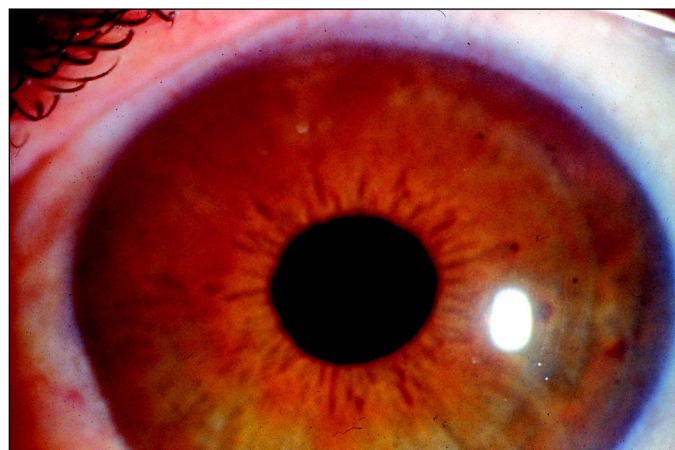


Figura 2 - Após o uso tópico da MMC por 28 dias houve regressão total da lesão

**Tabela 1. Pacientes com displasia epitelial córneo-conjuntival tratados com MMC C tópica**

N	Sexo/Idade (anos)	Tipo de lesão	Diagnóstico	Tempo de tratamento (semanas)	Resultado	Tempo de seguimento (meses)
1	F/48	Primária	Citologia +	4	RT	21
2	F/38	Recidivada	Citologia +	4	RT	12
3	M/67	Primária	Citologia +	4	RT	19
4	M/87	Primária	Citologia +	4	RT	24
5	F/69	Primária	Clínico	4	RT	25
6	F/48	Primária	Clínico	4	RT	13
7	M/44	Primária	Clínico	4	RT	20
8	M/58	Primária	Clínico	4	RP	17
9	M/73	Primária	Clínico	4	RT	13

MMC = mitomicina C; F= feminino; M= masculino; RT = regressão total ; RP = regressão parcial

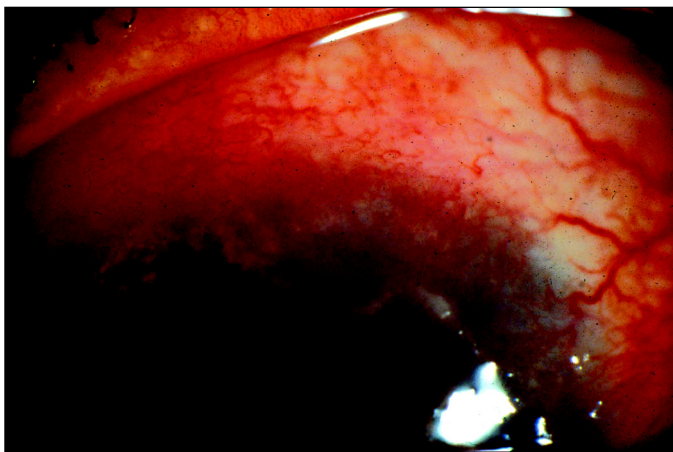


Figura 3 - Paciente com NIC recidivada perilímbica

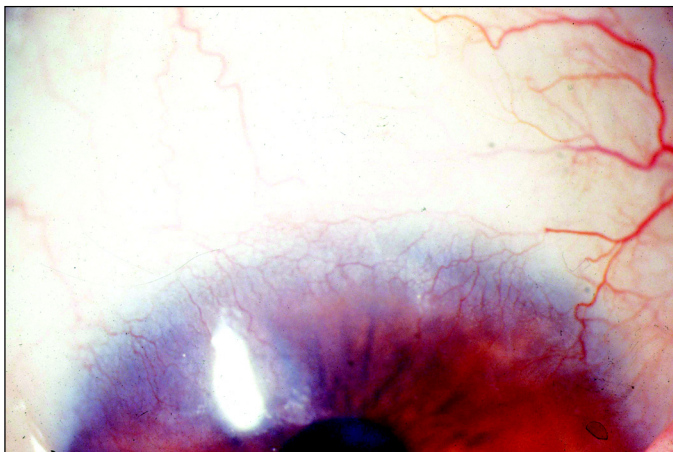


Figura 4 - Após o uso tópico da MMC por 4 semanas houve regressão total da lesão

O seguimento variou de 15 a 23 meses, sem evidência de recidiva tumoral. (Tabela 2)

Os principais sinais e sintomas apresentados pelos dois grupos durante o uso do colírio foram: hiperemia conjuntival,

lacrimejamento, sensação de corpo estranho e secreção. À biomicroscopia as alterações mais frequentemente observada foram: hiperemia conjuntival difusa, ceratite puntata, secreção mucóide e defeitos epiteliais. Todas as alterações oculares observadas desapareceram após a suspensão do colírio, sem necessidade do uso de qualquer outra medicação tópica.

#### DISCUSSÃO

Apesar das lesões de superfície epitelial (NIC e CEC) terem curso benigno, com baixa taxa de metástases, há uma alta taxa de recorrência destas lesões. Várias técnicas para o tratamento de NIC e CEC têm sido relatadas, porém em 1/3 dos pacientes há necessidade de cirurgias repetidas devido à recidiva da lesão ou presença de lesão residual<sup>(11)</sup>. É frequente a presença de margens cirúrgicas comprometidas ao exame histopatológico, o que aumenta a taxa de recidiva. Akpek et al<sup>(11)</sup> relataram uma taxa de recidiva tumoral de 25 a 53% na série estudada. A crioterapia complementar à cirurgia reduz o risco de recorrência para 11%<sup>(1,10)</sup>. Alguns autores relatam a recorrência das lesões após o tratamento cirúrgico e complementação com estrôncio 90. Jones et al<sup>(12)</sup> concluíram que a radiação beta é uma opção de tratamento para lesões recorrentes, porém esta forma de tratamento pode causar várias complicações oculares como cicatrizes córneo-conjuntivais, "melting" córneo-escleral e formação de membrana retrocorneana. O uso de 5 FU

**Tabela 2. Pacientes com carcinoma espinocelular recidivado tratados com MMC C tópica**

N	Sexo/Idade (anos)	Tempo de tratamento (semanas)	Resultado	Tempo de seguimento (meses)
1	M/52	4	RP	22
2	M/38	4	RP	15
3	F/60	3	RT	23

MMC=mitomicina C; F=feminino; M=masculino; RT=regressão total; RP=regressão parcial

e Interferon tópicos tem sido relatados para o tratamento da NIC, porém não são isentos de complicações e têm um custo elevado

O uso tópico da MMC tem se mostrado eficaz nos relatos da literatura, no tratamento de NIC e CEC, sem complicações severas e com baixas taxas de recidiva<sup>(10-11,13)</sup>.

Apesar de ser um potente agente alquilante, alguns tumores podem resistir à droga, o que justifica as regressões parciais e recidivas tumorais pós-tratamento, que também foram relatadas em outros estudos<sup>(10,13)</sup>.

Neste estudo foram incluídos 2 grupos de pacientes, um com diagnóstico de NIC primária ou recidivada e outro grupo com CEC recidivado.

Observamos a regressão total das lesões em 8 pacientes com NIC e 1 paciente com CEC recidivado. Em 1 paciente com NIC e 2 pacientes com CEC primário, foi necessária a exérese de lesão residual, com anátomo-patológico negativo para neoplasia.

Assim como foi observado na literatura<sup>(10-11,13)</sup>, o uso do colírio foi bem tolerado pelos pacientes, com poucos e transitórios efeitos colaterais, que desapareceram após a descontinuidade do uso da medicação.

Observamos neste estudo preliminar que a MMC tópica é uma opção segura e eficaz no tratamento da NIC primária ou recidivada, como tratamento único. Apesar do uso da MMC tópica ter sido eficaz no tratamento do CEC recidivado, não evitou o procedimento cirúrgico na maioria dos pacientes.

Não foram observadas recidivas tumorais após o uso da MMC tópica em todos os casos avaliados, num seguimento médio de 24,9 meses.

Ainda não há uma concordância na literatura quanto à posologia e concentração ideal do colírio de MMC para o tratamento destas lesões, nem quanto ao seu efeito a longo prazo. Mais estudos são necessários, com maior número de pacientes e maior tempo de seguimento, para confirmar estes resultados.

#### ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of this study is to evaluate the safety, efficacy and recurrence after topical use of mitomycin C (MMC) for primary or recurrent corneal-conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN) and recurrent squamous cell carcinoma (SCC). **Methods:** Two groups of patients were treated. Group 1 patients with primary or recurrent CIN were treated with topical 0.02% MMC, qid for 28 days. Group 2, patients with recurrent SCC, were treated with topical 0.02% MMC, qid for 21

to 28 days. **Results:** Eight patients with CIN and 1 with SCC had a total regression of the lesion and all of them had negative control exfoliative cytology for neoplastic cells. One patient with CIN and 2 with SCC had partial regression of the lesions, which were excised surgically, and the pathology was negative for neoplasia. Side effects were transient and subsided after discontinuation of the treatment. There was no recurrence of the lesions on a mean follow-up of 24.9 months. **Conclusion:** The preliminary results of this study suggest that the use of the topical MMC is safe and efficient for the treatment of primary and recurrent CIN and recurrent SCC, although it did not prevent surgery in almost all cases of CEC. There were no recurrences during the follow-up. Further studies with more patients and longer follow-up are necessary to confirm this results.

**Keywords:** Mitomycin/therapeutic use; Eye neoplasms/drug therapy; Conjunctival neoplasms/drug therapy; Carcinoma, squamous cell/drug therapy

#### REFERÊNCIAS

1. Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986;93:176-83.
2. Waring GO 3rd, Roth AM, Elkins MB. Clinical and pathologic description of 17 cases of corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1984; 97:547-9.
3. Lee GA, Hirst LW. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in Metropolitan Brisbane. *Arch Ophthalmol* 1992;110:525-7.
4. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults: a clinical and histopathologic review. *Cornea* 1987;6:78-116.
5. Pizzarello LD, Jakobiec FA. Bowen's disease of the conjunctiva. In: Jakobiec FA, editors. *Ocular and adnexal tumors*. Birmingham: Aesculapius;1978. p.553-71.
6. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol* 1995;39:429-50.
7. Cha SB, Gonzaga R, Rigueiro M. Biópsia excisional associada a crioterapia e ceratectomia superficial com etanol no tratamento de neoplasias epiteliais malignas da conjuntiva ocular. *Arq Bras Oftalmol* 1997;60:463-7.
8. Serapião M, Soares AS, Mascaro VLDM, Araújo MEXS. Tratamento das neoplasias intraepiteliais de limbo. *Rev Bras Oftalmol* 1999;58:839-43.
9. Calabresi P& Parks RE. Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P.eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8<sup>th</sup> ed. New York: Pergamon; 1990. p.1247-8.
10. Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, Sutphin JE, Pe'er J, Savir H, et al. Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* 1997;104:2085-93.
11. Akpek EK, Ertay D, Kalyci D, Hasipiri H. Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea* 1999;18:59-62.
12. Jones DB, Wilhelmus KR, Font RL. Beta radiation or recurrent corneal intraepithelial neoplasia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1991;89:285-98, discussion 298-301.
13. Wilson MW, Hungerford JL, George SM, Madreperla SA. Topical mitomycin-C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997;124:303-11.