



Oküler Yüzey Skuamöz Neoplazilerinde Yeni Gelişmeler

New Developments in Ocular Surface Squamous Neoplasia

Ayşe Yağcı

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Konjonktiva skuamöz epitelinden köken alan neoplaziler displaziden skuamöz hücreli karsinoma kadar geniş bir hastalık grubudur. Klinik görünüm olgudan olguya fark gösterebilir. Temel tedavi yöntemi no-touch tekniği ile eksizyonel biopsi olmakla birlikte rekürrens önlenmesi için ek tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Bu amaçla en yaygın uygulanan yöntemler kriyoterapi ve antimetabolitlerdir. Bu derlemede konjonktiva skuamöz neoplazilerinin klinik görünümü, ayırıcı tanısı, American Joint Committee on Cancer tarafından hazırlanan evrelendirme sistemi ve güncel tedavi yöntemleri sunulmuştur. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Özel Sayı 8-14)

Anahtar Kelimeler: Oküler yüzey skuamöz tümörleri, evrelendirme, tedavi

Summary

Ocular surface squamous neoplasia originates from conjunctiva epithelium and covers a broad spectrum of disease ranging from dysplasia to squamous cell carcinoma. Clinical features may vary from case to case. Traditional treatment of excision with no-touch technique combined with adjuvant therapies because of high recurrence rate. Main adjuvant treatments are cryotherapy and chemotherapy.

In this review, clinical forms, differential diagnosis, American Joint Committee on Cancer classification and recent approaches to the management of ocular surface squamous dysplasia were described. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Supplement 8-14)

Key Words: Ocular surface squamous tumors, staging, treatment

Giriş

Oküler yüzey skuamöz neoplazileri displaziden invaziv skuamöz hücreli karsinoma (SHK) kadar değişen hastalık grubunun genel tanımıdır. Bu tanım içinde yer alan patolojiler skuamöz displazi, skuamöz karsinoma in situ ya da güncel tanımı ile konjonktival intraepitelal neoplazi (KİN), invaziv skuamöz hücreli karsinom olabilir. Skuamöz neoplaziler oküler yüzeyde en sık interpalpebral aralıkta limbal konjonktivadan gelişmeye başlar. Limbal konjonktiva epiteli melanositler ile birlikte oküler yüzeyin en genç hücreleri olan kök hücrelerini içerir. Bu nedenle vücutta mitotik aktivitesi yüksek hücrelerin yoğun bulunduğu diğer bölgeler gibi (serviks uteri) epitel kökenli konjonktiva tümörleri de çoğunlukla kök hücrelerinin yoğun bulunduğu limbus bölgesinde gelişir. Skuamöz neoplaziler tedavi edilmedikleri taktirde lokal invazyon gösterebilen, nadiren uzak metastaz yapan düşük dereceli tümörlerdir. İleri olgularda tüm göz küresi yüzeyi, orbita, nazolakrimal drenaj sistemine, komşu lenf nodüllerine ve nadiren intraoküler

kompartmanlara yayılabilir.¹⁻⁴ (Resim 1, 2) Gelişiminden sorumlu olduğu düşünülen risk faktörleri ultraviyole-B ışınları, petrol ürünleri, sigara dumanı, orta yaş ve üzeri, erkek cinsiyet, HIV, kseroderma pigmentosum, kronik immüno-supresif ajan kullanımı ve tartışmalı olmakla birlikte HPV'dir. Olguların bir kısmında tümör süpresör gen olan p53 geninde mutasyon gösterilmiştir.⁵⁻⁷

Klinik Tablo

Genellikle interpalpebral aralıkta limbal konjonktivada geniş tabanlı tek kabarıklık şeklinde başlar. Klinik görünüm olgudan olguya farklılık gösterebilir. Jelatinöz tip intrensek damar tomurcukları içeren pembemsi renkte kitle görünümündedir (Resim 3). Lökoplazik tip aşırı keratinizasyon nedeni ile yüzeyi kuru beyaz plak görünümündedir (Resim 4). Daha nadir olarak nodüler yapı oluşturmaksızın diffüz infiltratif tip şeklinde gelişir, bu tip olgularda tanıda yanılığ payı yüksektir (Resim 5). Konjonktiva epitelinden başlayan lezyon genel olarak aylar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Yağcı, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Gsm: +90 542 481 17 00 E-posta: ayse.yagci@ege.edu.tr **Geliş Tarihi/Received:** 24.05.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17.07.2014

boyunca epitel içinde sınırlı kalır, bu evre KİN'dir. Malign hücrelerin bazal membranı aşarak stromaya infiltre olması skuamoz hücreli karsinom gelişimidir, klinik olarak lezyon bu evrede immobil özellik kazanır, kitlenin büyüme, besleyici damarlarda artma gözlenir. Displazik hücreler kornea üzerine doğru pajetoid tarzda yayılır, bu durumda epitel hücreleri tipik olarak opaklaşır ve yüzeysel vaskülarizasyon gelişir (Resim 6). Klinik olarak skuamoz lezyonlarda kesin tanı her zaman mümkün değildir. Displazi, KİN ve invaziv SHK ayırımı ancak histopatoloji ile mümkündür.^{1,4,8,9}

SHK'nın invaziv seyreden türü olan mukoeptidermoid karsinomun klinik görünümü farklı değildir. Histolojik olarak lezyon yassı hücreler ile birlikte Goblet hücrelerini içerir.³

Oküler yüzey skuamoz neoplazilerinde tanı genelde klinik görünüm ile konabilir. Ek olarak floressein, Rose Bengal ile boyamada sınırları düzensiz ve kenarları kendi üzerine dönmüş görünümdedir, impresyon sitolojisi ile epitel hücrelerinde pleomorfizm ve keratinizasyon görülür. Tanı koyma aşamasında preauriküler ve submandibular lenf bezleri olası metastaz açısından kontrol edilmelidir.

Amerika Birleşik Kanser Komitesi (The American Joint on Cancer) konjonktiva skuamoz neoplazilerini klinik ve histopatolojik olarak evrelendirmek için bir sistem hazırlamıştır. Bu sınıflamada klinik evrelendirmede tümör lokalizasyonu ve boyutları dikkate

alınmıştır. KİN olan lezyonlar (Tis), komşu dokulara invaze olmaksızın kitle boyutunun 5 mm'den küçük olduğu lezyonlar T1, büyük olduğu lezyonlar T2 olarak sınıflandırılmış, kornea, glob, forniks, göz kapağı, plika semilunaris, karünküle invaze olanlar T3, tümörün orbital invazyon gösterdiği olgular T4 olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 1). T4 ayrıca invazyonun yaygınlığına göre dört alt grupta toplanmıştır.¹⁰ Bu sınıflamanın kliniğe uyarlanması güç olmakla birlikte farklı çalışmalarda standardizasyon sağlanması açısından önemlidir.

Ayırıcı Tanı

Skuamoz displazilerin başlangıç evrelerinde ve özellikle diffüz infiltratif büyüme gösteren tipinde yanığı payı yüksektir. Tedaviye dirençli, tek taraflı konjonktivit, limbal kök hücre yetersizliğini taklit edebilir. Papillomlar viral kökenlidir, genellikle saplı ve birden çok sayıda olmaları, limbal konjonktiva dışında bir bölgede gelişmeleri, daha genç yaşta görülmeleri itibarı ile skuamoz papillomlardan ayırt edilebilir. Pinguekula, pterijyum, pyojenik granülom ayırıcı tanıda dikkate alınmalıdır.¹¹

Tedavi

Oküler yüzey skuamoz neoplazilerinin geleneksel tedavisi no-touch tekniği ile eksizyondur.¹² Tümör



Resim 1. Orbital invazyon gösteren invaziv skuamoz hücreli karsinom olgusunun klinik ve MR görüntüsü. (Preauriküler metastaz nedeni ile hastanın sağ preauriküler bölgesindeki şişlik dikkat çekici)

Tablo 1. American Joint Committee on Cancer Classification (AJCC) tarafından hazırlanan Oküler yüzey neoplazileri sınıflaması¹⁰

Primer tümör

TX	Tümör değerlendirilemiyor
TO	Tümör yok
Tis	Tümör KİN olarak mevcut
T1	Tümörün en geniş taban çapı ≤ 5mm
T2	Tümörün en geniş taban çapı > 5mm, komşu yapılara invazyon yok
T3	Tümör orbita dışında komşu yapılara invazyon gösteriyorsa
T4	Tümör orbita dokularına uzanmış
T4a	Tümör orbita yapılarına infiltrasyon gösteriyor, kemik tutulumu yok
T4b	Tümör kemik yapıları tutuyor
T4c	Tümör komşu paranasal sinüslere uzanmış
T4d	Tümör beyine uzanım gösteriyor

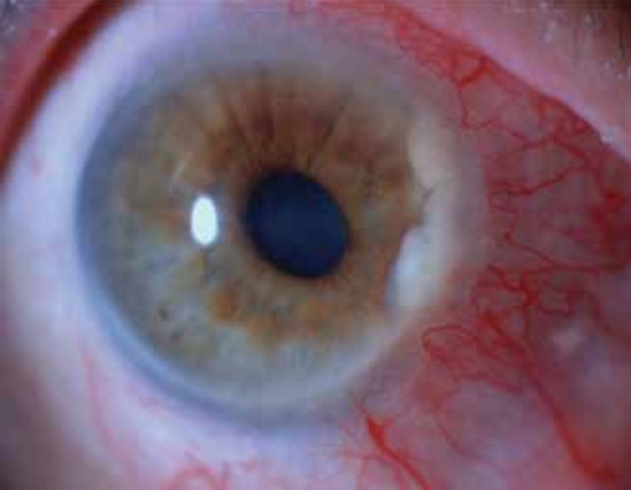
Yerel lenf nodülleri

NX	Yerel lenf nod metastazı değerlendirilemiyor
NO	Yerel lenf nod metastazı yok
N1	Yerel lenf nod metastazı mevcut

Uzak metastaz

MO	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz mevcut

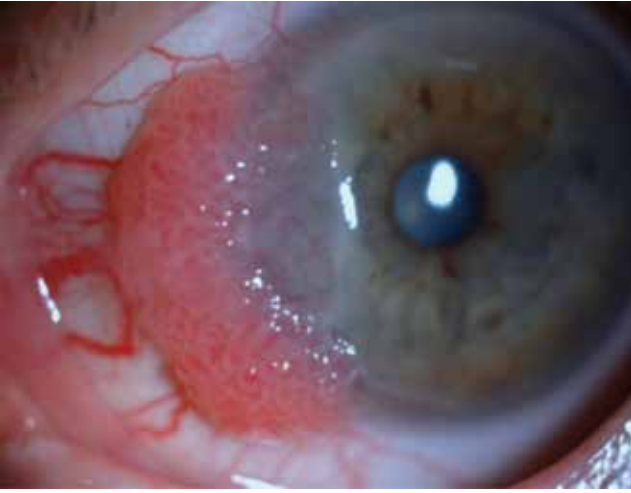
^aKomşu yapılar kornea, forniks ve kapak konjonktivası, intraoküler kompartmanlar, karünkül, lakrimal punktum, kanalikül, semilunar katlantı, kapak kenarı



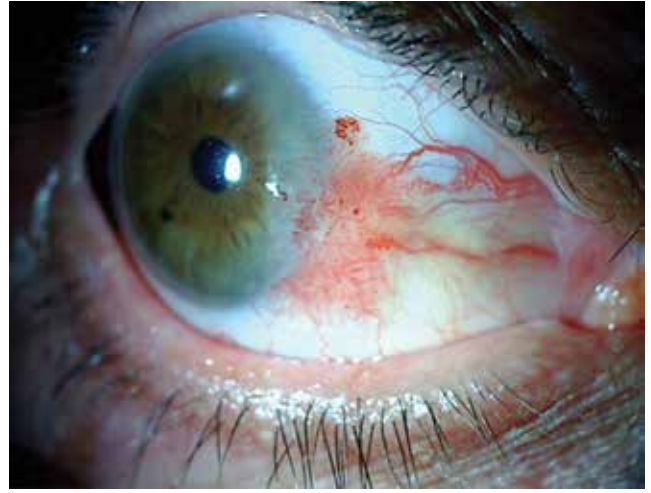
Resim 2. Daha önce 4 kez konjunktiva skuamoz hücreli karsinom nedeni ile opere olmuş hastada ön kamarada yoğun tümör hücreleri görülmekte



Resim 5. Diffüz infiltratif tipte skuamoz hücreli displazi (Dikkat: Hasta limbal kök hücre yetersizliği nedeni ile son 1 yıldır tedavi altında)



Resim 3. Jelatinöz tipte gelişim gösteren skuamoz hücreli displazi



Resim 6. Nazal yarıda gelişen ve kornea üzerine ilerleyen konjunktiva skuamoz hücreli displazisi

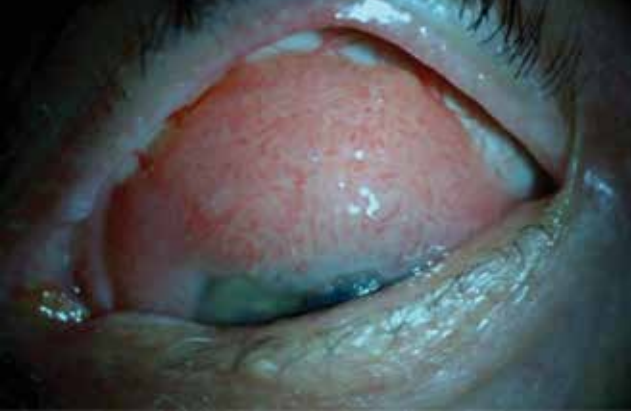


Resim 4. Jelatinöz kitlenin bitişiğinde lökoplazik plak görünümü

hücreleri mikroskopik düzeyde klinik olarak belirlenen sınırın dışına ulaşmış olabileceğinden sadece eksizyon ile rekürrens oranın ortalama %56 gibi yüksek bir düzeyde olduğu gösterilmiştir. Histopatolojik olarak cerrahi sınırlarda tümör hücresi saptanmayan olgularda bile rekürrens %33'lere çıkabilmektedir. Rekürrens oranının yüksek olması nedeni ile günümüzde cerrahi kriyoterapi, topikal kemoterapi gibi ek tedavi yöntemleri ile kombine edilmektedir. Yardımcı tedavilerin uygulanması ile rekürrens oranında anlamlı azalma olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.^{8,13-16} Soysal ve ark. çalışmalarında orbita tümörü nedeni ile ekzanterasyon yapılan 68 olgunun %95,6'sında orbitanın sekonder olarak tutulduğunu saptamışlardır. Primer odak olarak konjunktiva tümörleri %27,9 ile ikinci sırada yer almıştır. Bu oran konjunktiva tümörlerinde tedavinin ve nüks açısından izlemin önemini göstermesi açısından önemlidir.¹⁷

Cerrahi

Eksizyon tümör çevresinde sağlıklı doku ile birlikte minimal cerrahi manipülasyon ile yapılmalı, tümör mümkün olduğunca doğrudan cerrahi aletler ile tutulmamalıdır (No-touch tekniği). Çevresinde kalacak sağlam dokunun genişliği kitlenin klinik özelliklerine göre değişkenlik gösterebilirse de minimum 3-4 mm olmalıdır. Skleraya invazyon varsa lameller sklerektomi, korneal tutulum varsa lameller keratektomi yapılır. Bowman



Resim 7. Jelatinöz tipte skuamoz hücreli karsinom (üst), total eksizyon+kriyoterapi sonrası amnion membranı ile rekonstrüksiyon yapılmış gözde erken postoperatif (orta) ve geç postoperatif (alt) görünüm

membranı tümörün stromaya ilerlemesini engelleyen bariyer görevi gördüğünden keratektomi sırasında Bowman membranını travmatize etmekten kaçınılmalıdır. Eksizyon öncesi tümör çevresine absolu alkol uygulaması displastik hücre içerme olasılığı olan bölgelerdeki epitel hücrelerini uzaklaştırır, devitalize olan epitel hücreleri proliferasyon yeteneğini kaybeder.

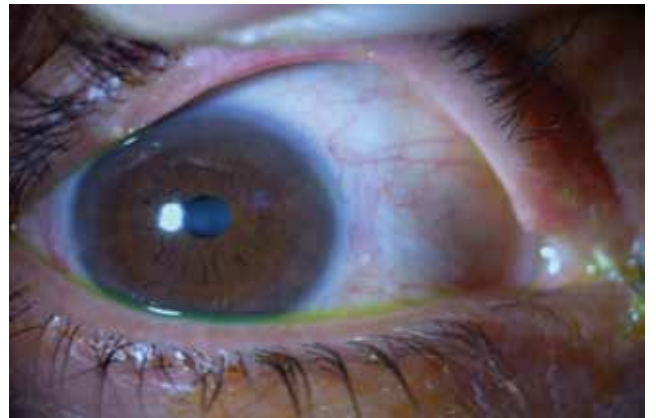
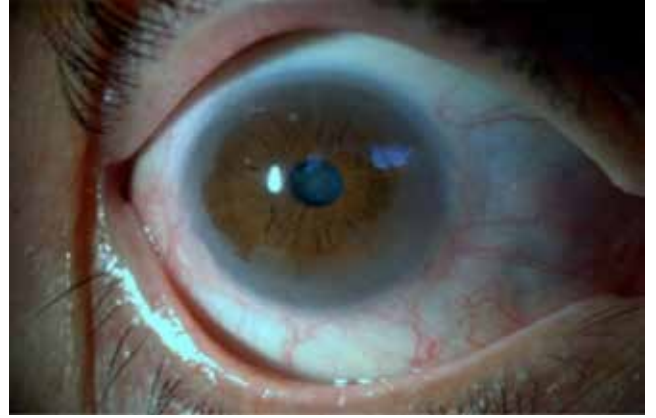
Oluşan konjonktiva defekti geniş peritomi ile direkt kapatılabilir. Bunun mümkün olmadığı koşullarda transpozisyon flebi, otolog konjonktiva, amnion membranından yararlanılabilir.

Amnion membran geniş konjonktiva defektlerinin onarımında ideal bir yer tutucudur (Resim 7) Bazal membran ve stroma olmak üzere iki tabakadan oluşmuştur. Canlı hücre içermeyen substrat olduğundan immün reaksiyon uyandırmaz. Bazal epitel hücrelerinin adezyonunu, epitel migrasyonunu ve diferansiyasyonunu güçlendirir. Apoptozisi engeller. Skar gelişimini ve inflamatuvar reaksiyonu baskılar. Taze olarak kullanılabilir, kurallara uygun hazırlandığında -80 °C'de 6 ay süre ile muhafaza edilebilir.¹⁸⁻²⁰

Yardımcı Tedavi Yöntemleri

Kriyoterapi

Total eksizyon sonrası eksizyon sınırında konjonktivaya ve lezyon tabanına uygulanan kriyoterapi, termal etkisi ile

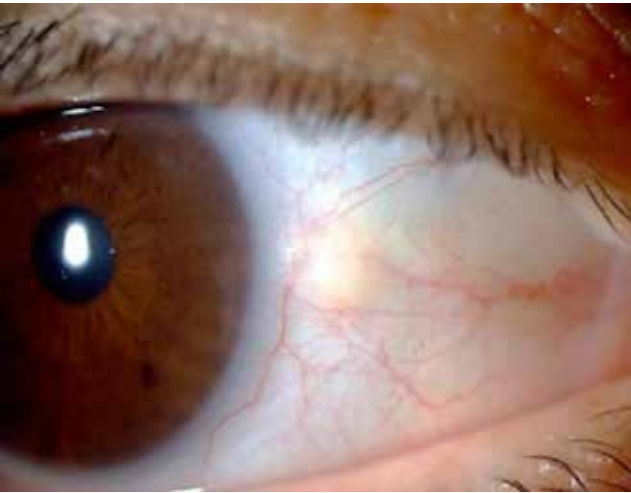
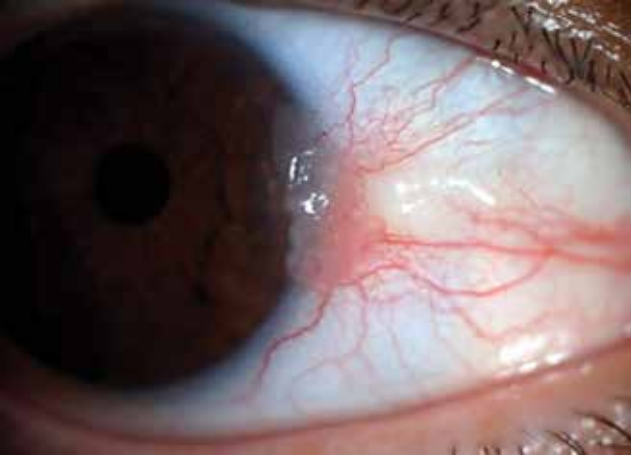


Resim 8. Kornea üzerine pajetoid tarzda ilerleyen skuamoz hücreli displazi (üst), topikal MMC ile tedavi sonrası (alt)

hücre destrüksiyonu ve iskemik infarkt gelişimini sağlar. Atipik hücreler kriodan normal hücrelere göre daha fazla etkilenir. Dondurup eritme işlemi üç kez ardarda tekrarlanmalı, erimeyi kolaylaştırıcı işlemde bulunulmamalıdır. Cerrahi sınıra kriyoterapi, olası komplikasyonlarından korunmak için konjonktiva bir penset yardımı ile skleradan uzaklaştırılarak yapılmalıdır.^{4,8,9}

Kemoterapi

Oküler yüzey skuamoz neoplazilerinde topikal kemoterapötik ajanların tedavi edici etkisi çeşitli çalışmalarda açıkça gösterilmiştir. Topikal kemoterapi tüm oküler yüzeyi etkilediğinden mikroskobik düzeydeki odakların da tedavisini mümkün kılması açısından önemli bir avantaja sahiptir. Yaygın tümörlerde geniş konjonktival ve limbal doku rezeksiyonları kök hücre yetersizliği, semblefaron gelişmesi gibi riskler taşımaktadır. Bu nedenle cerrahi öncesi topikal kemoterapi kullanımı cerrahi uygulanacak alanın sınırlarını daraltır, geniş eksizyona bağlı komplikasyonları azaltır. Eksizyon sonrası kullanımı ise mikroskobik düzeyde kalan malign hücreleri etkisiz hale getirerek tümör rekürrensini engeller. İnvaziv skuamoz hücreli karsinom dışındaki yüzey malignitelerinde topikal/lokal



Resim 9. İnterpalpebral aralıkta mevcut skuamoz hücreli displazinin topikal ve subkonjonktival İFN a2-b tedavisi sonrası (sağ)

kemoterapi tedavi amacı ile tek başına kullanılabilir. Bu amaçla kullanılan kemoterapötiklerden başlıcaları mitomisin C (MMC), 5-florourasil (5-FU), interferon α -2b (İF- α 2b)'dir.

Mitomisin-C

Alkalizan ajan olan MMC hücre siklusunun tüm evrelerinde DNA'yı alkalize ederek sitotoksik etki gösterir. İmpresyon sitolojisi ile MMC etkisinin hücrede radyasyon etkisine benzer değişiklik oluşturduğu ve bu etkinin aylarca sürdüğü gösterilmiştir. Oküler yüzey skuamoz neoplazilerinde topikal MMC kullanımı 1994 yılında başlamıştır. İlk kullanımından bu yana invaziv olmayan skuamoz neoplazilerde %82-%100 oranında tam tümör rezolüsyonu sağladığı çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Topikal MMC %0,02-%0,04 konsantrasyonda olacak şekilde hazırlanır. %0,02'lik MMC 28 gün boyunca sürekli damlatılabilir veya %0,04'lük formu 7 yada 15 gün kullanıp bir hafta kullanmama döngüsü ile tümör rezolüsyonu gerçekleşinceye kadar kullanılabilir (Resim 8). Kullanım sırasında gelişebilecek yan etkiler punktat epitelyopati, konjonktival hiperemi, ağrı hissi, blefarospazm, punktum stenozu, goblet hücre kaybı ve limbal kök hücre yetersizliğidir. Tedavinin sonlanması ile yan etkiler büyük ölçüde geriler. Döngüsel kullanımın hastaya bir hafta süre ile rahatlık sağlaması gibi olumlu etkisinin olduğu ve kök hücre kaybını azalttığı görüşü vardır. MMC ile tedavi sonrası yaklaşık hastaların %17'sinde tümörün tekrar büyüme olasılığı olduğu gösterilmişken tam remisyona sağlandığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. MMC ile tümör rezolüsyonu ortalama 4-5 hafta arasında gerçekleşmektedir. Cerrahi tedaviyi takiben rekürrensi önlemek üzere ek tedavi olarak da kullanılır. Aynı zamanda yaygın neoplazilerde preoperatif tümör sınırlarının küçülmesini sağlayarak tam cerrahi eksizyonu mümkün kılabilir.^{11,21-26}

Florourasil

Primidin analogu olan 5FU hücre siklusunun S fazında DNA sentezini bloke etmek sureti ile etki gösterir. Hızlı proliferasyon gösteren hücreler üzerine etkisi nedeni ile epitel kökenli birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmaktadır. Oküler yüzey neoplazilerinde %1 konsantrasyonda damla olarak kullanılmaya 1986 yılında başlanmıştır. Bu tarihten itibaren %1'lik damlası günde 4x1 olarak düşük derecede displazilerden SHK'ya kadar çeşitli oküler yüzey skuamoz neoplazilerinde kullanılmıştır. Damla sikluslar halinde de kullanılabilir. Bir ay kullanımı takiben 3 ay damlasız periyod tümör gerileyene kadar tekrarlanabilir. Çeşitli çalışmalarda %7-%20 arasında rekürrens bildiren çalışmalar vardır. 5FU iyi tolere edilir, geçici konjonktivit, yüzeyel keratit dışında komplikasyonu yoktur.^{8,15,27}

İnterferon

Çeşitli immün hücrelerden salınan doğal glikoproteindir. Hedef hücre yüzeyine bağlanarak efektör proteinleri aktive eder. Antiviral, antimikrobiyal, antineoplastik aktiviteye sahiptir. Antineoplastik aktivitesi antiproliferatif, antianjiyojenik ve sitotoksik etkilerinin kombinasyonuna sekonderdir. Sistemik olarak İFN-2 lösemi, lenfoma, Kaposi sarkomu ve renal hücreli karsinomda kullanılmaktadır.²⁸ Oküler malignitelerde rekombinant formu İFN α 2-b topikal damla ve subkonjonktival

enjeksiyon şeklinde 1994 yılından bu yana kullanılmaktadır. Diğer antimetabolitlere kıyasla oküler yüzey toksik etkisi azdır. Subkonjonktival doğrudan lezyona değil çevresine 3-10MÜ arasında değişen dozda verilir, tümörün boyutlarına göre haftada bir tekrarlanabilir. İFN α 2-b enjeksiyonunu takiben ortalama 5 hafta içinde %87-%100 arasında değişen oranda tümör rezolusyonu olduğu bildirilmiştir (Resim 9). Tekrarlayan enjeksiyonlarda ortaya çıkan yan etkiler miyalji, ateş olarak bildirilmiştir.²⁹ Topikal standart uygulama 1MÜ/ mL hazırlanan damlanın günde 4 kez damlatılması şeklindedir. Topikal tedavi haftalık subkonjonktival enjeksiyonlar ile kombine edilebilir. Bu uygulama ile tümör rezolüsyonunun %80-%100 arasında sağlandığı çalışmalarda gösterilmiştir. İnvaziv tümörlerde rezolüsyon oranı %58'e kadar düşmektedir. Büyük tümörlerde İFN α 2-b tedavisi ile küçülen tümör boyutları takiben yapılacak eksizyon sınırlarının daha dar olmasına imkan tanır. Tümörde gerileme süresi 1 hafta ile 1 yıl arasında, ortalama 5 aydır. Lokalize KİN olgularında gerileme ortalama 3 ayda gerçekleşirken, geniş yaygın lezyonlarda bir yılı bulabilir. Rezolüsyonunu takiben rekürrens gelişmemesi için ne kadar süre ile tedaviye devam edilmesi gerektiği tam belirlenmiş değildir. Çeşitli çalışmalarda bu süre 1 ile 4 ay arasında değişmektedir. Oküler yüzey üzerine toksik etkisi zayıftır, folliküler konjonktivit ve konjonktival hiperemi dışında bildirilen komplikasyonu yoktur.^{8,16,28-32} Sonuç olarak İFN α 2-b ile tümör regresyonu daha geç olmakla birlikte hasta toleransı iyidir, yan etkileri azdır. Tek dezavantajı tedavi maliyetinin MMC ve 5FU'ya göre daha yüksek olmasıdır.

İnterferon ile Kombine Retinoik Asit

Retinoidler, A vitamininin doğal sentetik analogudur. İnterferon ile sinerjik etki gösterdiğinden tek başına İFN α 2-b'ye yanıtız olgularda rezolüsyonu sağlamak, rekürrens önlemek üzere kombine tedavi olarak eklenebilir. Krilis ve ark. tarafından 89 hastaya günde 4 kez 1MÜ/mL İFN α 2-b damla ile günde %0,01 retinoik asit damlatılarak başlanan tedavi tümör rezolüsyonu sağlanana kadar sürdürülmüş ve rezolüsyon sonrası 12 ay aynı tedaviye devam edilmiştir. Bu yöntem ile %97,8 tedavi başarısı, 52 aylık izlem sonrası %2,3 rekürrens bildirilmiştir. Bir hastada intraepitelyal kist, bir hastada marginal keratit tedavinin yan etkisi olarak saptanmıştır. Ancak bu kombine tedavinin ilave çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.^{16,33}

Anti-Vasküler Endotel Growth Faktör Etkili Ajanlar

Anti VEGF etkili ilaçlar baş boyun bölgesinin epitelyal kanserleri olmak üzere birçok kanser türünde giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Etkileri tümörün vasküler yapısını zayıflatıp yok etmektir. Son yıllarda oküler yüzey malignitelerinde uygulanmaya başlanmıştır. Bir kez yapılan bevasizumab'a iyi yanıt alınamamış fakat enjeksiyon tekrarlanmamıştır.^{16,34,35} Ranibizumab bu konuda daha etkili bulunmuştur. Yaygın SHK olan 5 hastaya 0,5 mg ranibizumab 2-4 hafta arasında tekrarlanan subkonjonktival enjeksiyonlar şeklinde uygulanmış ve 19 ay boyunca ortalama 22 enjeksiyon yapılmış. Üç hastada tam rezolüsyon sağlanmış ve rekürrens izlenmemiş fakat başlangıçta yanıt veren 2 hastada klinik tablo kötüleşmiştir.³⁶ Hastalarda tedavi ile ilgili yan etki

gözlenmemiştir. Henüz çok başlangıç aşamasında olan bu tedavi konusunda yeni verilere gereksinim vardır.

Kaynaklar

1. Shields JA, Shields CL. Premalignant and malignant lesions of the conjunctival epithelium. In: Shields JA, Shields CL, eds. *Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumor: An Atlas and Textbook*. Philadelphia, PA: LippincottWilliams &Wilkins Co. 2008:286-305.
2. Kiire CA, Srinivasan S, Karp CL. Ocular surface squamous neoplasia. *Int Ophthalmol Clin*. 2010;50:35-46.
3. Rao NA, Font RL. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva: a clinicopathologic study of five cases. *Cancer*. 1976;38:1699-709.
4. Yağcı A. Konjonktiva tümörleri Tanı Tedavi yaklaşımları. *T Klin J Surg Med Sci*. 2006;2:6-12.
5. Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea: an analysis of 101 cases. *Ophthalmology*. 2012;119:233-40.
6. Scott IU, Karp CL, Nuovo GJ. Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology*. 2002;109:542-7.
7. Lee GA, Williams G, Hirst LW, et al. Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. *Ophthalmology*. 1994;101:360-4.
8. Warner MA, Jakobiec FA. Squamous neoplasms of the conjunctiva. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ editors. *Cornea*. 2nd ed. London: Elsevier, Mosby; 2005. p. 557-70.
9. Arffa RC. Limbal tumors. In: Arffa RC editors. *Grayson's Disease of the cornea*. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 1991. p. 666-94.
10. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds, et al. *Carcinoma of the conjunctiva*. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010:531-7
11. Akpek EK, Polcharoen W, Chan R, Foster CS. Ocular surface neoplasia masquerading as chronic blepharconjunctivitis. *Cornea*. 1999;18:282-8.
12. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:808-15.
13. Peksayar G, Altan-Yaycioglu R, Onal S. Excision and cryosurgery in the treatment of conjunctival malignant epithelial tumours. *Eye (Lond)*. 2003;17:228-32.
14. Tabin G, Levin S, Snibson G, et al. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology*. 1997;104:485-92.
15. Nanji AA, Sayyad FE, Karp CL. Topical chemotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:336-42.
16. Shah SU, Kaliki S, Kim J, et al. 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;130:159-64.
17. Soysal HG. Orbital xenteration: a 10-year experience of a general oncology hospital *Orbit*. 2010;29:135-9.
18. Palamar M, Kaya E, Egrilmez S, Akalin T, Yagci A. Amniotic membrane transplantation in surgical management of ocular surface squamous neoplasias: long-term results. *Eye (Lond)* 2014; doi: 10.1038/eye.2014.148.
19. Scheffer CG, Tseng SCG, Tsubota K. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. In: Holland EJ, Mannis MJ, eds. *Ocular surface disease*, Newyork: Springer, 2002:226-32
20. Gomes JA, Romano A, Santos MS, et al. Amniotic membrane use in ophthalmology. *Curr op ophthalmol*. 2005;16:233-40.
21. Ballalai PL, Erwenne CM, Martins MC, et al. Long-term results of topical mitomycin C 0.02% for primary and recurrent conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2009;25:296-9.
22. Gupta A, Muecke J. Treatment of ocular surface squamous neoplasia with mitomycin C. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:555-8.
23. Abraham LM, Selva D, Casson R, et al. Mitomycin: clinical applications in ophthalmic practice. *Drugs*. 2006;66:321-40.
24. 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.

25. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:819-22.
26. Dudney BW, Malecha MA. Limbal stem cell deficiency following topical mitomycin C treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:950-1.
27. Parrozzani R, Lazzarini D, Alemany-Rubio E, et al. Topical 1% 5-fluorouracil in ocular surface squamous neoplasia: a long-term safety study. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:355-9.
28. Bracarda S, Eggermont AM, Samuelsson J. Redefining the role of interferon in the treatment of malignant diseases. *Eur J Cancer.* 2010;46:284-97.
29. Karp CL, Galor A, Chhabra S, et al. Subconjunctival/perilesional recombinant interferon alpha2b for ocular surface squamous neoplasia: a 10-year review. *Ophthalmology.* 2010;117:2241-6.
30. Kim HJ, Shields CL, Shah SU, et al. Giant ocular surface squamous neoplasia managed with interferon alpha-2b as immunotherapy or immunoreduction. *Ophthalmology.* 2012;119:938-44.
31. Shah SU, Kaliki S, Kim HJ, et al. Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: *Arch Ophthalmol.* 2012;130:159-64.
32. Galor A, Karp CL, Chhabra S, et al. Topical interferon alpha 2b eye-drops for treatment of ocular surface squamous neoplasia: a dose comparison study. *Br J Ophthalmol.* 2010;94:551-4.
33. Krilis M, Tsang H, Coroneo M. Treatment of conjunctival and corneal epithelial neoplasia with retinoic acid and topical interferon alfa-2b: long-term follow-up. *Ophthalmology.* 2012;119:1969-73.
34. Chang JH, Garg NK, Lunde E, et al. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol.* 2012;57:415-29.
35. Paul S, Stone DU. Intralesional bevacizumab use for invasive ocular surface squamous neoplasia. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;28:647-49.
36. Finger PT, Chin KJ. Refractory squamous cell carcinoma of the conjunctiva treated with subconjunctival ranibizumab (Lucentis): a two-year study. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012;28:85-9.