

Konjonktivanın İntraepitelyal ve İnvaziv Skuamöz Hücreli Neoplazileri♦

Ayça Yılmaz (*), Şeyda Uğurlu (**), Nazife Sefi Yurdakul (**), Ahmet Maden (***)

ÖZET

Amaç: Konjonktival skuamöz hücreli neoplazilerin klinik bulgularını ve tedavi sonuçlarını bildirmek.

Yöntem: Mayıs 1999 - Mayıs 2001 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde görülen 10 olgu; klinik görünümleri, tedavi şekilleri ve sonuçları açısından retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 61 (sınırlar, 32 - 73 yaş) olan 10 hastanın 5'i erkek, 5'i kadın idi. Tüm olgulara en az 4 mm sağlam konjonktiva dokusu bırakılarak total eksizyon ve çift dondurma - çözme yöntemiyle kriyoterapi uygulandı. Cerrahi sırasında, sklera invazyonu gözlenen iki olguya lameller sklerektomi yapıldı. Geniş konjonktiva açıklığı olan 2 gözde ağız mukoza grefti kullanıldı. Hemen hemen tüm limbusu kapsayan lezyonu olan bir olguya limbal otogreft transplantasyonu yapıldı. Histopatolojik inceleme sonuçları 7 hastada intraepitelyal karsinom, 3 hastada invaziv skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu bulundu. Ortalama izlem süresi 14 ay (sınırlar, 10 - 18 ay) olan olguların 1'inde nüks saptandı.

Sonuç: Eksizyon ile kriyoterapinin birlikte uygulanması ve gereken olgularda konjonktiva açıklığının uygun yöntemlerle kapatılması, konjonktivanın skuamöz hücreli neoplazilerin etkin tedavisini sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Konjonktiva, oküler yüzey skuamöz neoplazi, intraepitelyal neoplazi, kriyoterapi

SUMMARY

Conjunctival Intraepithelial and Invasive Squamous Cell Neoplasias

Purpose: To evaluate the clinical signs and treatment results of conjunctival squamous cell neoplasia.

Methods: 10 cases that have applied to İzmir Atatürk Education and Research Hospital Eye Clinic between May 1999 - May 2001 were examined retrospectively according to their clinical signs, treatment modalities and results.

Results: The average age of 5 men and 5 women included in the study was 61 years (range, 32 - 73). Total excision with a surrounding 4 mm healthy conjunctival tissue and cryotherapy with double freeze and thaw technique were applied to all patients. Lamellar sclerectomy was performed in 2 cases in which scleral invasion was observed during operation. Oral muco-

(*) Uzm. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

(**) Şef Yrd. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

(***) Şef, Prof. Dr., İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği

♦ TOD XXXV. Ulusal Oftalmoloji Kongresi 2001, İzmir'de sunulmuştur.

Mecmuaya Geliş Tarihi: 09.05.2002

Düzeltilmeden Geliş Tarihi: 30.10.2002

Kabul Tarihi: 25.11.2002

sal greft was used in 2 eyes with large conjunctival openings. Limbal autograft transplantation was performed in 1 case in which the lesion invaded nearly all of limbal circumference. Histo-pathology revealed intraepithelial squamous cell carcinoma in 7 cases and invasive squamous cell carcinoma in 3 patients. Recurrence was seen in only one patient throughout 14 months (range, 10 - 18) of mean follow up time.

Conclusion: Performing excision with cryotherapy in the same session and closing the conjunctival openings by suitable methods in selected cases results in proper treatment of conjunctival squamous cell neoplasias.

Key Words: Conjunctiva, ocular surface squamous neoplasia, intraepithelial neoplasia, cryotherapy.

GİRİŞ

Konjonktivanın malign epitelyal tümörleri genellikle limbustan veya kapak aralığına uyan bulbus konjonktivasından köken alırlar (1,2). Konjonktiva epiteli içinde gelişen skuamöz hücreli karsinom, konjonktivanın intraepitelyal neoplazisi olarak adlandırılırken; bazal membranı geçip stromayı infiltre ettiğinde invaziv skuamöz hücreli karsinom olarak adlandırılır (2,3). Klinik görünüm olgudan olguya değişse de, konjonktivanın skuamöz hücreli karsinomu, genellikle, düz veya hafifçe kabarıklık, pembe - sarı renkte damardan zengin bir lezyon veya karakteristik keratinize beyaz bir plak şeklinde ortaya çıkar (3). Sonraları konjonktiva ve kornea yüzeyi boyunca büyüme eğilimi gösterir (1). Pinguekula, pterijum, papillom, diskeratoz veya konjonktiva nevusu gibi lezyonlar ayırıcı tanıda yer alır (4).

Skuamöz hücreli karsinom, çoğunlukla uzun yıllar güneş ışığına maruz kalan yaşlı bireylerde gelişir. Etkilenen hastalarda sıklıkla yüz cildinde de aktinik keratoz gibi lezyonlar bulunur (3). Tedavisinde; cerrahi çıkarım, cerrahi çıkarım + radyasyon tedavisi, kriyoterapi, cerrahi çıkarım + kriyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmada, konjonktiva skuamöz hücreli karsinomunun klinik bulguları; cerrahi çıkarımla birlikte kriyoterapi uygulaması ve gereken olgularda konjonktiva açıklığının cerrahi olarak kapatılması teknikleri bildirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, retrospektif analiz yöntemiyle yapıldı. Mayıs 1999 - Mayıs 2001 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'ne başvuran ve okuloplasti bölümünce takip edilen 10 hastanın 10 gözü çalışma kapsamına alındı. Hastaların 5'i kadın, 5'i erkek; yaş ortalamaları 61 (sınırlar, 32 - 73 yaş) idi. Dokuz hasta ilk başvuru iken; bir hastada daha önce geçirilmiş pterijum (?) eksizyonu öyküsü mevcuttu.

Limbus veya kapak aralığında kitle nedeni ile baş-

vuran hastaların muayenelerinde; yüzeyden kabarıklık, korneaya uzanım gösteren beyaz jelatinöz veya kırmızı - gri renkli kitle görünümü saptandı. Bazı lezyonlarda besleyici damarlar seçilebiliyordu. Tüm hastalara eksizyon ve kriyoterapi uygulandı.

Tüm gözlerde cerrahi; topikal anestezi (oksibuprokain HCl 4.5 mg ve / veya proparacaine HCl %0.5) ve ardından %0.1 epinefrin içeren %1 lidokain ile yapılan subkonjonktival enjeksiyon sonrasında uygulandı. Konjonktivadaki kitle; etrafında en az 4 mm sağlam konjonktiva dokusu ile birlikte alınarak total eksizyon şeklinde çıkarıldı. Tüm lezyonlar korneaya uzanım gösterdiği için cerrahiye yüzeysel keratektomi de ilave edildi. Sklera tutulumu gösteren iki olguda lameller sklerektomi uygulandı. Konjonktivanın cerrahi sınırlarına, limbusa, tümörün yerleşim gösterdiği episkleral bölgeye çift dondurma - çözme yöntemiyle probun etrafında 0.5 - 2 mm buz topu oluşturacak şekilde kriyoterapi uygulandı. Konjonktiva açıklığı, 7 olguda 8/0 vikril sütürlerle primer olarak kapatıldı. Konjonktiva açıklığının geniş olduğu 2 olguda yara yerinin kapatılması amacıyla otolog ağız mukoza grefti kullanıldı. Kornea ve limbusun büyük bölümünü kapsayan tümürlü 1 olguda otolog limbus transplantasyonu yapıldı. Postoperatif dönemde tüm hastalara 2 - 3 hafta süresince kortikosteroid ve antibiyotikli damlalar 4x1 şeklinde uygulandı.

BULGULAR

En sık başvuru sebebi; gözde iritasyon, kırmızı göz ve kabarıklık idi. Tümör, 6 olguda sağ gözde; 4 olguda sol gözde yerleşmişti. İki taraflı tutulumu bulunan bir hastada, ikinci gözdeki tümör, ilk gözden yaklaşık 7 yıl sonra gelişmişti. Kapak aralığında yer alan lezyonların hepsi korneaya uzanım gösteriyordu. Limbus tutulumu alanı 1/5 - 4/5 arasında değişmekteydi. İki hastada sklera tutulumu vardı; göz içine veya orbitaya yayılım yoktu. Tüm lezyonlar pigmentsiz idi. Bir hastada alın ve burunda yaygın aktinik değişikliklerle birlikte, yüz cildinde ve konjonktivada skuamöz hücreli karsinom mevcuttu.

Histopatolojik inceleme sonuçları 6 hastada intraepitelyal skuamöz hücreli karsinom, 4 hastada invaziv skuamöz hücreli karsinom ile uyumlu bulundu. Yapılan sistemik incelemelerde, hiçbir hastada sistemik yayılım- la ilgili bulgu saptanmadı. Hiçbir hastada tümöre bağlı ölüm görülmedi.

Hastalar tedavi edildikten sonra ortalama 14 ay (sınırlar, 10 - 18 ay) okuloplasti birimimizce takip edildiler. Bu izlem süresi boyunca 1 hastada nüks ile karşılaşıldı. Diğer gözü de konjonktival skuamöz hücreli karsinom sebebiyle ekzentere edilmiş olan bu hastaya tekrar cerrahi çıkarım, 3 kez dondurma - çözme yöntemiyle kriyoterapi ve adacıklar şeklindeki korneal infiltrasyonlara küretaj uygulandı. Tedavi sonrasında hiçbir hastada ciddi yan etki gelişmedi.

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü, konjonktivanın epitelyal lezyonlarını histolojik olarak; (I) benign, (II) prekanseröz: (a) aktinik keratozlar, (b) displazi, (c) kseroderma pigmentozum, ve (III) kanseröz: (a) karsinoma in situ, (b) skuamöz hücreli karsinom, (c) mukoepidermoid karsinom olarak sınıflandırmıştır (5). Konjonktivanın ve korneanın intraepitelyal neoplazileri, birbirini takip eden bir neoplastik sürecin kısımları olarak değerlendirilmelidir (6,7).

Konjonktivanın malign epitelyal lezyonlarının 4. dekattan sonra ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1,2,8-10). Hastaların büyük bir bölümünde iritanlarla belirgin temas söz konusudur ve lezyonların çoğu limbal bölgeden köken alırlar; interensek biyolojik faktörler de bu bölgede displastik oluşumlara zemin hazırlayabilirler. Gevşek ve damarlı konjonktiva dokusu, korneanın avasküler kollajen yapısına göre dış faktörlerden daha fazla etkilenmeye eğilimlidir (8). Bizim çalışmamızdaki hastalarımızın yaş ortalaması 61 idi. Literatürde bildirilenlerden farklı olarak yarısını kadınlar oluşturmaktaydı. Ancak olguların tümü açık havada uzun süreli çalışma öyküsü bulunan ve başta ultraviyole ışınları olmak üzere çeşitli dış faktörlere maruz kalan kişilerdi. Bir olgumuzda konjonktiva skuamöz hücreli karsinomuna ilave olarak alın ve burunda yaygın aktinik değişikliklerle birlikte, yüz cildinde de skuamöz hücreli karsinom saptanmıştı.

Konjonktiva intraepitelyal neoplazilerinin klinik görünümü; jelatinöz, papiller, veya lökoplakik olabilir (6,8). Bu hastaların çoğunda konjonktiva lezyonuna benzer görünümde veya kalınlaşmış gri intraepitel plak şeklinde kornea tutulumu da bulunur (8). Benzer şekilde, bu çalışmadaki olgularda da konjonktivada yüzeyden

kabarık, korneaya uzanım gösteren beyaz jelatinöz veya kırmızı - gri renkli, kitle görünümü mevcuttu. Tüm lezyonlar pigmentsiz idi.

Konjonktivanın intraepitelyal neoplazileri ile benign limbal lezyonların klinik ayrımı kolaydır. Ancak, konjonktiva intraepitelyal neoplazileri ile invaziv skuamöz hücreli karsinomun klinik benzerliği, bu lezyonların birbirinden ayrımını güçleştirir. Lezyonun kesin tanısını koymak için cerrahi çıkarım gereklidir (8). Çalışmamızdaki olguların da kesin tanısı biyopsi ile konmuştur.

Konjonktiva epitelyal tümörlerinin en bilinen tedavi yönteminin cerrahi çıkarım olmasına rağmen, bu yöntemle %40'lara varan nüksler bildirilmiştir (6,8,11). Tümör, yüzeyel ve horizontal büyüme gösterdiğinden, eksizyon sonrası küçük tümör adalarının kalması söz konusu olabilir. Bu da yüksek nüks oranlarını açıklar. Cerrahi sınırlar temiz olduğunda nüks %5'lerde iken; tam olarak çıkarılmamış lezyonlarda bu oran %53'lere ulaşmaktadır. Günalp ve arkadaşları, total eksizyonel biyopsi uyguladıkları intraepitelyal neoplazili 33 olgularının %12.1'inde nüks geliştiğini bildirmişlerdir (9). Erie ve arkadaşları, 120 olgu içeren konjonktivanın ve korneanın intraepitelyal neoplazili ve invaziv karsinomlu serilerinde cerrahi eksizyon sonrası %23 nüks saptamışlardır (8). Nüks; klinik görünüm, invazyon varlığı, displazi derecesi veya hücre tipine değil, cerrahi sınırların durumuna bağlıdır (6-8). Tabin ve arkadaşları, nüks için cerrahi sınırların en önemli faktör olduğunu ve olguların yaşam boyu izlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (12). Bazı yazarlar, sınırları haritalayarak cerrahi eksizyon yapmışlardır (13). Cerrahi sırasında rose bengal ile tümör kenarlarının belirlenip dondurulmuş kesit eksizyonu yapılmasıyla histolojik olarak sağlam sınırlar elde edilmesi sağlanabilir (12). Konjonktivanın epitel tümörlerinin genellikle ilk 2 yıl içerisinde nüks gösterdiği bildirilmektedir (1,14). Bu nedenle, ortalama izlem süresi 14 ay olan olgularımızda kesin sonuçlara ulaşabilmek için daha uzun süreli izleme ihtiyaç vardır.

Lommatzsch, konjonktivanın malign epitel tümörlü 15 olgusunda eksizyon ve 10000 - 18000 rad arasında radyasyon uygulamasıyla iyi sonuçlar elde edildiğini bildirmiştir (15). Elkon ve Constable, 4 intraepitelyal skuamöz hücreli karsinom olgusunun tedavisinde 7000 rad strontium - 90 ile nüks saptanmadığını belirtmişlerdir (16). Ancak beta-radyasyon, düşük dozlarda bile sıklıkla periferik katarakt oluşumuna; yüksek dozlarda ise ilerleyici katarakt ve glokom oluşumuna neden olmaktadır (15,16). Tedavi süresinin, gerekli dozu verebilmek için, yedi haftaya kadar uzaması da uygulamayı ve yaşlı hastalarda rutin kullanımını sınırlamaktadır (1).

Kemoterapinin de tedaviyi destekleyici bir rolü ol-

duğunu savunanlar vardır (17-26). Siganos ve ark. (18), çalışmalarında konjonktiva ve korneanın epitel neoplazilerinde eksizyonla birlikte 5 dakika süreyle intraoperatif %0.02'lik mitomisin C kullanımının nüks oranını azalttığını belirtmişlerdir. Frucht-Perry ve ark. (19), konjonktiva ve korneanın intraepitel neoplazisi olan 16 gözde ve invaziv skuamöz hücreli karsinomu olan 1 gözde %0.01 - 0.02 konsantrasyonda günde 4 kez olmak üzere 7 - 28 gün arasında uyguladıkları topikal mitomisin C tedavisinin çoğu hastada etkili bir tedavi yöntemi olduğunu vurgulamışlardır. Rekürren (20,21) ve rezidü (22,23) konjonktiva ve korneanın skuamöz hücreli karsinomu olan hastalarda da topikal %0.02 - 0.04 konsantrasyonda mitomisin C'nin tek başına veya cerrahi ve kriyoterapi ile birlikte kullanımının güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi olduğu da bildirilmiştir. Topikal mitomisin C kullanımına bağlı görülen yan etkiler arasında geçici lokal irritasyon, konjonktival eritem ve allerji, kemozis, fotofobi, punktat epitelyal keratopati, ağrı bildirilmiştir; uzun süreli göz içi ve göz dışı komplikasyona rastlanmamıştır (18,20,22,23).

Midena ve ark. (24), rekürren, tam olarak çıkarılmamış veya seçilmiş tedavi görmemiş konjonktivanın skuamöz hücreli karsinomlarının tedavisinde topikal %1'lik 5-florourasil kullanımının etkili bir tedavi olduğunu vurgulamışlardır. Sherman ve ark. (25), konjonktivanın in situ skuamöz hücreli karsinomu olan bir hastalarında cidofovir göz damlası kullanımının ardından lezyonun küçülmesiyle eksizyon ve kriyoterapi uygulamışlar, 24 aylık izlem süresince nüks saptamamışlardır. Görüldüğü gibi bu tedavi seçenekleri genellikle cerrahi eksizyon ile birlikte veya nüks olgularında uygulanmaktadır.

Peksayar ve arkadaşları, eksizyon ve nitroz oksit probuyla kriyoterapi uyguladıkları intraepitelyal tümör veya skuamöz hücreli karsinomlu 20 hastanın 22 gözünde ortalama 6 yıllık izlem süresince sadece 2 nüks (%9) ile karşılaşmışlardır (1). Eksizyonun kriyoterapi ile birlikte yapılmasıyla uzun dönemde intraepitelyal tümör ve skuamöz hücreli neoplazilerde nüksün azaldığını belirtmişlerdir. Göz içi ve orbita içi dokulara yayılmamış konjonktiva skuamöz hücreli karsinomlarının ve intraepitelyal tümörlerinin tedavisinde basit eksizyon ve nitroz oksit kriyoterapiyi yeterli bir tedavi olarak önermişlerdir. Fraunfelder ve Wingfield, intraepitelyal konjonktiva tümörü ve skuamöz hücreli karsinomunun tedavisinde eksizyona ilave olarak sıvı nitrojen probuyla kriyoterapi uygulamış; episkleral ve korneal tutulum için de yüzeysel sklerektomi ve keratektomi önermişlerdir (27). Üç yıl takip ettikleri 23 hastalarında 2 gözde (%8) nüks saptamışlardır. Günalp ve arkadaşları, kriyoterapi ile beraber yapılan eksizyonun diğer tedavi yöntemlerine göre daha üstün olduğunu ve nüks oranlarının %10.4

olduğunu bildirmişlerdir (9). Tunç ve arkadaşları, cerrahi sınırların dondurulmuş kesit eksizyonu ile kontrollü uyguladıkları total eksizyon ve kriyoterapi ile nüks oranlarının çok azaldığını bildirmişlerdir (2).

Shields ve arkadaşları, tümör hücrelerinin konjonktival forniks veya kanaliküler sisteme dökülüp yayılmasının önlenmesi açısından minimal manipülasyon tekniğinin önemini vurgulamıştır (3). Tümöre direkt manipülasyon uygulamadan, geniş eksizyonunu önermişlerdir. Lokal alkol korneal epiteliektomi, parsiyel lameller sklerokonjonktivektomi ve çift dondurma - çözme yöntemiyle kriyoterapi uyguladıkları 109 konjonktival skuamöz neoplazili hastada başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Biz de çalışmamızda, lezyonlara uyguladığımız etraflarında en az 4 mm sağlam konjonktiva dokusu bırakarak total eksizyon, çift dondurma - çözme yöntemiyle kriyoterapi, gereğinde konjonktiva açıklığının kapatılması ile konjonktival skuamöz hücreli neoplazilerde etkin tedaviyi, literatürdeki diğer rapor sonuçlarıyla da uyumlu düşük nüks oranı (%10) ve düşük yan etki ile sağladık.

Sudesh ve arkadaşları, oküler yüzeyde skuamöz neoplazi içeren 28 olguluk serilerinde; bir grup hastayı basit eksizyon ile, ikinci gruptaki hastaları da eksizyona ilave olarak kriyoterapi ile tedavi etmişlerdir (28). Primer tümörlerde, nüks hızı birinci grupta %28.5 iken; ikinci grupta %7.7 olarak bulunmuş; tutulan limbus ve konjonktival sınırlara kriyoterapi uygulamasının göze çok az yan etkisinin olduğu belirtilmiştir.

Kriyoterapinin oküler dokular üzerinde bazı yan etkileri olabilir. Limbus ve silier cismin aşırı dondurulması; sektör iris atrofisi, oküler hipotoni, termik inflamatuvar ödem, sineşi, korioretinal atrofi, skleral erime, iritis ve korneal skarlaşmaya yolaçabilir. Konjonktivanın kriyoterapi sırasında gözden kaldırılarak uzak tutulması ile bu komplikasyonlar azaltılabilir (29). Çalışmamızda, bu türlü ciddi yan etkilerle karşılaşılmamıştır.

Copeland ve arkadaşları, geniş limbus ve kornea tutulumu gösteren skuamöz hücreli karsinomlu 2 hastalarında cerrahi ve kriyoterapiye ek olarak otolog limbal transplantasyon uygulamış; bu yöntemi, mükemmel bir korneal yüzey sağlamlığı ve iyi bir görsel fonksiyon elde edilmesi açısından etkili bulmuşlardır (30). Biz de bu çalışmada, geniş korneal uzanım gösteren, limbal tutulum oranı 4/5 olan bir gözde otolog limbal transplantasyon uyguladık. Bu olguda, kısa sürede korneal yüzeyin düzelmesi sağlanmıştır.

Sonuç olarak; eksizyon ve kriyoterapinin birlikte uygulanması ve gereken olgularda konjonktival açıklığın uygun yöntemlerle kapatılması, konjonktival skuamöz hücreli neoplazilerin etkin tedavisini sağlamaktadır.

Ancak kesin ve güvenilir sonuçlar elde etmek için daha geniş çalışma serileri ve uzun izlem süresi gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Peksayar G, Soytürk MK, Demiryont M: Long-term results of cryotherapy on malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol.* 1989; 107: 337-340
2. 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.
3. Shields JA, Shields CL, Potter P: Surgical management of conjunctival tumors. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 808-815.
4. Lee GA, Hirst LW: Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995; 39: 429-450.
5. Zimmerman, L.E., in collaboration with Sobin, L. H., and pathologists in 13 countries: Histological typing of tumors of the eye and its adnexa. In *International Histological Classification of Tumors.* No. 24. Geneva, World Health Organization, 1980, pp. 27-34.
6. Pizzarello LD, Jakobiec FA: Bowen's disease of the conjunctiva: a misnomer. In: Jakobiec FA, ed. *Ocular and Adnexal Tumors.* Birmingham: Aesculapius, 1978; 553-71.
7. Waring GO III, Roth AM, Ekins MB: Clinical and pathologic description of 17 cases of corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 1984; 97: 547-59.
8. Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ: Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986; 93: 176-183.
9. Günalp İ, Bardak H, Yalçındağ FN: Konjonktivanın intraepitelyal neoplazisi. *MN Oftalmoloji* 1999; 3: 248-254.
10. 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: 168-173.
11. Iliff WJ, Marback R, Green WR: Invasive squamous cell carcinomas of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol.* 1975; 93: 119
12. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H: Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997; 104: 485-492.
13. Buuns DR, Tse DT, Folberg R: Microscopically controlled excision of conjunctival squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 1994; 117: 97-102.
14. Dürük K, Günalp İ, Çiftçi Ö, Akbaş F: Konjonktival intraepitelyal neoplazi (Bowen hastalığı): 162 olguda klinik ve tedavi sonuçları. XXVII. Ulusal Oftalmoloji Kongre Kitabı 1993: 844-847.
15. Lommatzsch P: Beta - ray treatment of malignant epithelial tumors of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol.* 1976; 81: 198.
16. Elkon D, Constable WC: The use of strontium - 90 in the treatment of carcinoma in situ of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol.* 1979; 87: 84.
17. Frucht-Perry J, Rozenman Y: Mitomycin C therapy for corneal intraepitelyal neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 1994; 117: 161-168.
18. 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.
19. Frucht-Perry J, Sugar J, Baum J, et al: Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997; 104: 2085-2093.
20. Shields CL, Naseripour M, Shields JA: Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 601-6
21. Khokhar S, Soni A, SinghSethi H, Sudan R, Sony P, Pangtey MS: Combined surgery, cryotherapy, and mitomycin-C for recurrent ocular surface squamous neoplasia. *Cornea* 2002; 21: 189-91.
22. Frucht-Perry J, Rozenman Y, Pe'er J: Topical mitomycin-C for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2002; 109: 548-52.
23. Akpek EK, Ertoý D, Kalayci D, Hasiripi H: Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea* 1999; 18: 59-62.
24. Midena E, Angeli CD, Valenti M, de Belvis V, Boccato P: Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84: 268-272.
25. Sherman MD, Feldman KA, Farahmand SM, Margolis TP: Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical cidofovir. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 432-3.
26. Yamamoto N, Ohmura T, Suzuki H, Shirasawa H: Successful treatment with 5-fluorouracil of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin-C. *Ophthalmology* 2002; 109: 249-252.
27. Fraunfelder FT, Wingfield D: Management of intraepitelyal conjunctival tumors and squamous cell carcinomas. *Am J Ophthalmol.* 1983; 95: 359.
28. Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC, Laibson PR: Surgical management of ocular surface squamous neoplasms: the experience from a cornea center. *Cornea* 2000; 19: 278-83.
29. Tucker SM, Hurwitz JJ, Pavlin CJ, Howarth DJC, Nianiaris N: Scleral melt after cryotherapy for conjunctival melanoma. *Ophthalmology* 1993; 100: 574-577.
30. Copeland RA, Char DH: Limbal autograft reconstruction after conjunctival squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 1990; 110: 412-415.