



Konjonktiva Melanomu Cerrahi Tedavisinde Amniyon Membran Transplantasyonu: Uzun Dönem Sonuçları

Amniotic Membrane Transplantation in Surgical Treatment of Conjunctival Melanoma: Long-term Results

© Melis Palamar*, © Banu Yaman**, © Taner Akalın**, © Ayşe Yağcı*

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

**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Konjonktiva melanomunun cerrahi tedavisinde amniyon membran transplantasyonu ile rekonstrüksiyonun uzun dönem etkinliği ve sonuçlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Toplam 10 hastanın (5 kadın, 5 erkek) konjonktiva melanomu total eksizyon, cerrahi sınırlara kriyoterapi ve kornea tutulumu mevcutsa absolu alkol ile kornea epitektomisi, sklera tutulumu mevcutsa lamellar sklerektomi ve dondurularak saklanmış amniyon membranı ile oküler yüzey greft uygulaması yapıldı. Komplikasyonlar ve tümör kontrol oranları araştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $57,4 \pm 15,2$ (37-84 arası) idi. Tümörlerin ortalama çapı $15,5 \pm 4,9$ mm (10-25 arası) idi ve histopatolojik olarak da kanıtlandığı üzere tümünde tam cerrahi eksizyon uygulanmıştı. Uzun dönem komplikasyonları olarak hafif limbal kök hücre yetmezliği (2 göz) ve subklinik semblefaron (3 göz) saptandı. Ortalama $56,7 \pm 40,4$ (30-132 arası) ay süre takipte sadece bir lokal tümör rekürrensi saptandı. Yeniden tedaviye rağmen tümörün nüks etmesi nedeniyle bu hastaya ekzanterasyon uygulanmak zorunda kalındı. Bir hasta oküler yüzeyde herhangi bir nüks izlenmemesine karşın diseminare metastaz ile kaybedildi.

Sonuç: Geniş konjonktiva melanomlarında oküler yüzey rekonstrüksiyonu genellikle oldukça zordur. Konjonktiva defekt onarımlarında dondurularak saklanmış amniyon membranı kullanımı hafif komplikasyonlara neden olan, güvenli ve etkin bir yöntem olup cerrahların tümör eksizyonu yaparken daha geniş eksizyon yapabilmelerine olanak sağlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Amniyon membranı, konjonktiva, kriyoterapi, melanom, tümör

Abstract

Objectives: To investigate the long-term efficacy and results of surgical management of conjunctival melanoma reconstructed with amniotic membrane transplantation.

Materials and Methods: Conjunctival melanoma in 10 patients (5 female, 5 male) was totally excised with adjunctive cryotherapy to the surgical margins, corneal epitheliectomy with absolute alcohol in cases of corneal involvement, lamellar sclerectomy in cases with episcleral involvement, and ocular surface grafting with cryopreserved amniotic membrane. Complications and tumor control rates were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 57.4 ± 15.2 (range, 37-84) years. The mean diameter of the tumors was 15.5 ± 4.9 (range, 10-25) mm and histopathologically confirmed complete excision was performed in all cases. Mild limbal stem cell deficiency (2 eyes) and subclinical symblepharon (3 eyes) were observed as long-term complications. In a mean follow-up of 56.7 ± 40.4 (range, 30-132) months, only one local tumor recurrence was detected. Despite retreatment, exenteration was performed in this patient due to re-recurrence. One patient died due to disseminated metastasis despite the absence of local recurrence.

Conclusion: In large conjunctival melanomas, reconstruction of the ocular surface is usually very challenging. The use of cryopreserved amniotic membrane for conjunctival defect repair is safe and effective with mild complications, and allows the excision of wider margins around the tumor.

Keywords: Amniotic membrane, conjunctiva, cryotherapy, melanoma, tumor

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

Tel.: +90 530 408 50 51 E-posta: melispalamar@hotmail.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-2494-0131

Geliş Tarihi/Received: 09.03.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.06.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Konjonktival melanom seyrek olmakla birlikte, oküler yüzeyin en malign tümörüdür. Primer edinilmiş melanoz (PAM) ve önceden var olan konjonktival nevüsten köken alabilir veya *de novo* olarak ortaya çıkabilir.^{1,2,3} Oküler yüzeyde ağrısız melanotik veya amelanotik kitle ile kendini gösterir ve genellikle persistan dilate besleyici bir kan damarı lezyona eşlik eder.^{1,2,3} Konjonktivanın her üç bölümünden (bulbar, forniks, tarsal) veya karünkülden köken alabilir.¹

Konjonktiva melanomu tedavisinde, lokal invazyon, rekürrens ve metastazın önlenmesi açısından total tümör rezeksiyonu çok önemlidir. Konjonktiva melanomunun cerrahi tedavisinde, tümöre dokunmadan yapılan “no-touch” tekniği kullanarak tümör rezeksiyonu ve tümör içermeyen sınırların elde edilmesi, parsiyel lamellar sklerektomi, çift dondurma çözme yöntemi ile kriyoterapi ve limbal alanda yerleşen tümörler için alkol ile korneal epitektomi yer almaktadır. Konjonktival defekt primer olarak veya konjonktival flep ile kapatılabilir. Defektin boyutuna göre karşı konjonktivadan veya oral mukozdan alınan bir greft veya amniyotik membran (AM) kullanılabilir.^{1,2,3} Tüm bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları vardır.⁴

De Roth⁵ fetal membran allogreftlerin oftalmik amaçlı kullanımını bildirmiştir. Pterijum, kornea defektleri, semblefaron ve neoplazilerin cerrahi tedavisinde, AM transplantasyonu (AMT) Tseng ve ark.^{6,7} tarafından bildirilmiştir. AM'nin yapısal ve biyokimyasal kompozisyonu, epitelial hücre büyümesi için bir substrat görevi görerek epitelizasyonunu destekler ve aynı zamanda antianjiyogenik, antienflamatuvar ve antifibrotik etkilidir.^{7,8} Hazırlık standart protokole uygun olarak yapıldığında AM kullanımı güvenlidir.^{6,7,8}

Konjonktival melanomda oküler yüzey rekonstrüksiyonu için AMT kullanımı çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu yöntemin uzun dönem sonuçları yalnızca bir makalede (dört hastadan elde edilen sonuçlar) bildirilmiştir.⁹ Bu çalışmada, dondurularak saklanmış AM ile rekonstrüksiyon yapılan konjonktiva melanomu cerrahi tedavisinin uzun dönem başarıları (30 ile 132 ay) ve sonuçları bildirilmektedir.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2005 ile Eylül 2013 arasında konjonktiva melanomu rezeksiyonu sonrası AMT ile rekonstrüksiyon yapılan 10 hasta (10 göz) çalışmaya dahil edildi. Tüm cerrahi girişimler aynı cerrahlar tarafından yapıldı. Her izlemde biyomikroskopik ön segment muayenesi ve floresein ile oküler yüzey boyaması yapıldı. Oküler yüzeyde homeostazın bozulduğunu gösteren veya komplikasyon ve nüksüz işaret eden tüm bulgular kaydedildi. Bulgular, oküler yüzey fotoğrafları, histopatolojik preparatlar, göz kapağı, lakrimal kese veya orbita gibi çevre dokulara olası melanom metastazı geriye dönük olarak analiz edildi. Tümörler, Amerikan Kanseri Ortak Komitesi (American Joint Committee on Cancer [AJCC]) sınıflaması kullanılarak evrelendi.¹⁰ Eşlik eden önemli komplikasyon veya rekürrens olmaksızın yaranın tam epitelizasyonu başarı olarak kabul edildi. Herhangi bir bölgesel veya lenfatik tutulum olup olmadığını saptamak için tüm hastalara baş boyun muayenesi ve yumuşak doku

ultrasonografisi yapıldı. Metastaz olup olmadığını saptamak için sistemik değerlendirme yapıldı. Hiçbir hastada eksizyon öncesinde saptanabilir bir metastatik hastalığa rastlanmadı.

Tüm cerrahi girişimler lokal anestezi ile yapıldı. Tüm melanomlar en az 2 mm'lik güvenli kenar (klinik olarak normal konjonktiva) bırakılarak “no-touch” tekniği ile tümöre dokunmadan eksize edildi.^{11,12} Rezeke edilen tüm örnekler histopatolojik değerlendirme için gönderildi. Tüm tümör hücrelerinin yok edildiğinden emin olmak için, yeni konjonktival kenarlara çift dondurma-çözme terapisi uygulandı. Kornea tutulumu olması durumunda tümör eksizyonundan önce absülü alkol ile korneal epitektomi yapıldı. Sklera tutulumu olması durumunda lamellar sklerektomi ve eksize tümör bölgesine 30 saniye boyunca absülü alkol uygulaması yapıldı. Konjonktival defektler dondurularak saklanmış tek katlı AM ile stromal yüzü aşağıya bakacak şekilde kapatıldı ve 8/0 vikril sütürler ile sabitlendi. Defekt boyutuna göre değişmekle birlikte kullanılan en büyük AM çapı 14 mm ile 28 mm arasındaydı. Üç gün süre ile baskılı bandaj yapıldı. Topikal antibiyotik ve kortikosteroid göz damlaları 1 ay süre ile günde 4 kez kullanıldı. İnterferon alfa-2b ve mitomisin C gibi ilave topikal tedavi başlanmadı. Herhangi bir komplikasyon veya lokal rekürrens tespit etmek için ameliyattan sonra 2. ve 4. haftada, 3. ayda ve daha sonra her 6. ayda bir hastalar muayene edildi. Eksizyon bölgesinde yüzeysel kornea vaskülarizasyonuna eşlik eden sarmal dizilim gösteren epitel tespit edilen hastalara limbal kök hücre yetmezliği teşhisi kondu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Bu retrospektif çalışma 1975'te hazırlanan Helsinki Bildirgesi'ne (2004 yılında Tokyo'da revize edilmiş şekline) uygun olarak yürütüldü. Ege Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı.

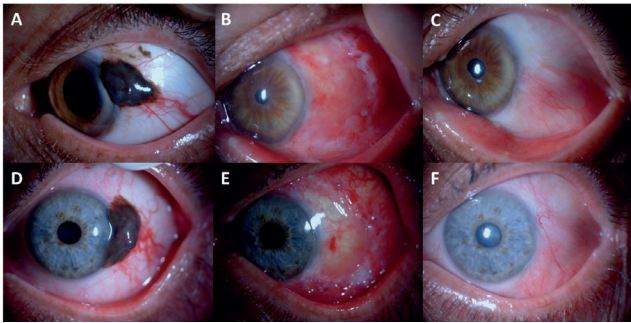
Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 10 hastanın (5 kadın, 5 erkek) yaş ortalaması 57,4±15,2 (aralık 37-84) idi. Tutulum 4 hastada sağ ve 6 hastada sol gözde idi. Konjonktiva melanomu 8. AJCC sınıflamasına göre tümörlerden 3'ü T1c (>2 fakat <3 kadranda), 4'ü T1d (>3 kadranda) ve 3'ü T2b (karünküler olmayan ve ≥1 kadranda bulbar olmayan konjonktiva) idi.¹⁰ Ameliyat öncesinde çevre dokulara veya orbitaya lokal invazyon veya herhangi bir lenf nodu metastazı saptanmadı. Ancak, iki hastaya daha önce başka merkezlerde tam olmayan eksizyon yapılmıştı.

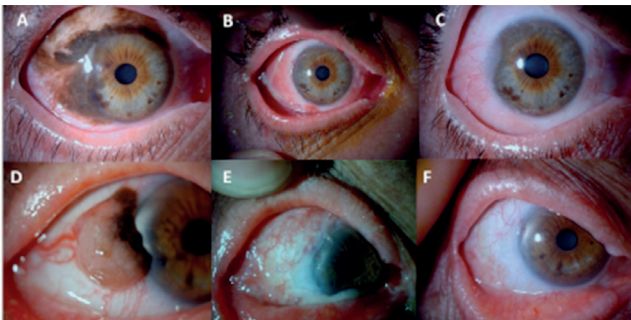
Histopatolojik olarak tam gözlerde (%100) tümör eksizyonunun tam olarak yapıldığı doğrulandı. Ortalama tümör çapı 15,5±4,9 (aralık, 10-25 mm) idi. Üç olguda forniks konjonktivası tutulmuştu. Sekiz olguda (%80) limbal alanın tutulduğu görüldü. Ortalama limbal tutulum 4±2,5 saat dilimi (aralık 2-8 saat dilimi) idi. Tümörün 6 olguda (%60) korneayı invaze ettiği görüldü ve korneal epitektomi yapılması gerekti. Skleral tutulum nedeniyle 5 olguda (%50) lamellar sklerektomi ve tümör tabanına absülü alkol ile epitektomi yapıldı. Histopatolojik olarak tümör tiplerinin 1 gözde epitelioid ve 9 gözde miks olduğu saptandı. Sekizinci AJCC'ye göre primer patolojik tümör tanıları, 5 gözde (%50) T1a, 2 gözde (%20) T1b, 2 gözde (%20) T2a ve 1 gözde (%10) T2b idi. Ortalama tümör kalınlığı 1,82±0,70 mm (aralık; 1,13 ile 3,00 mm) idi.

İntraoperatif komplikasyon gelişmedi. AM tüm olgularda cerrahi defekti kapatmıştı. Oküler yüzeyde iritasyon ve hafif lakrimasyon 2-3 hafta içinde kayboldu. Ortalama $56,7 \pm 40,4$ aylık (aralık, 30-132 ay) izlemde bir lokal nüks tespit edildi. Kliniğimizde cerrahi tedavi yapılmadan önce başka merkezlerde iki kez ameliyat olan bu hastaya ekzanterasyon uygulandı. Hasta 20 aydır metastaz olmaksızın yaşamına devam etmektedir. Bir hasta oküler yüzeyde herhangi bir nüks izlenmemesine karşın dissemine metastaz ile kaybedildi.

Ortalama $58,78 \pm 44,4$ aylık (aralık, 30-132 ay) izlem süresinde geri kalan 8 hasta rekürrens saptanmadı. Hastalar oküler yüzey ile ilgili bulgu veya semptom bildirmedi ve hastaların hepsi kozmetik görünümünden memnundu. Tüm hastalarda, oküler yüzey sağlıklıydı, enflamasyon veya kuru göz bulguları yoktu (Şekil 1A-F). Limbus invazyonu 180 dereceyi aşan tümörü olan 3 gözde hafif limbal kök hücre yetmezliği görüldü ancak görmede bozulma yoktu (Şekil 2A-C). İki gözde göz hareketlerini engellemeyen semblefaron saptandı. Semblefaronlu iki göz dışında tüm oküler yüzeyler düzgündü (Şekil 2D-F).



Şekil 1. A) Primer edinilmiş melanozdan köken alan temporal konjonktivayı tutan konjonktiva melanomlu 58 yaşındaki erkek hastanın operasyon öncesi fotoğrafı. B) Amniyotik membranı gösteren erken postoperatif fotoğraf. C) Gözün ameliyattan sonra geç dönem (22 ay) görünümü. D) Nevüsten köken alan temporal konjonktivayı tutan konjonktiva melanomlu 55 yaşındaki erkek hastanın operasyon öncesi fotoğrafı. E) Oküler yüzey ve amniyotik membranı gösteren erken postoperatif fotoğraf. F) Gözün ameliyattan sonra geç dönem (32 ay) görünümü



Şekil 2. A) Primer edinilmiş melanozdan köken alan yaygın konjonktiva melanomlu 50 yaşındaki erkek hastanın operasyon öncesi fotoğrafı. B) Oküler yüzeyi gösteren erken postoperatif fotoğraf. C) Süperotemporal limbal kök hücre eksikliğini ortaya koyan gözün ameliyattan sonra geç dönem (20 ay) görünümü. D) Konjonktiva melanomlu 84 yaşındaki kadın hastanın operasyon öncesi fotoğrafı. E) Amniyotik membranı gösteren erken postoperatif fotoğraf. F) Gözün ameliyattan sonra geç dönem (30 ay) görünümü

Tartışma

Konjonktiva melanomu kliniği çok değişkenlik göstermektedir. Shields ve ark.², 382 konjonktiva melanomu hastasında (%48 erkek, %52 kadın) tanıya yaş ortalamasının 61 yaş olduğunu bildirmiştir. Melanomların çoğu PAM'den (%76) köken alırken, bunu nevüs (%6) ve *de novo* (%17) tümörler izlemektedir.² Çalışmamızda erkek-kadın oranı 1:1 idi ve tümörlerin %70'i PAM, %20'si *de novo*, ve %10'u ise nevüsten köken almıştı.

Konjonktiva melanomu, konjonktivanın herhangi bir yerinde (bulbar, forniks veya tarsal) veya karünkül içinde görülebilir. Üç yüz seksen iki konjonktiva melanomunun AJCC sınıflamasına göre dağılımının %57 T1, %32 T2, ve %11 T3 olduğu bildirilmiştir.¹³ Korneal epitelin %40, kornea stromasının %3, skleranın %3, göz kapağının %1, orbitanın %2 ve kanalikül/lakrimal kesenin %1 oranında melanom ile invaze olduğu bildirilmiştir.¹³ Tümörün %20 pigmentsiz, %59 pigmente veya %21 miks yapıda olduğu bulunmuştur.¹³ Çalışmamızda ortalama tümör çapı $15,5 \pm 4,9$ mm (aralık, 10-25 mm) idi. Altı gözde (%60) korneal stromada, 5 gözde (%50) sklerada invazyon vardı. Üç olguda (%30) forniks konjonktivasi tutulmuştu. Göz kapağı, orbita, kanalikül veya lakrimal kese tutulumu görülmedi. Tümör 8 gözde (%80) pigmente ve 2 gözde (%20) miks görünümde idi.

Konjonktiva melanomunda başarılı tedavi tümörün yayılım düzeyine bağlıdır. Konjonktiva melanomu cerrahisinde önemli kurallar, "no-touch" tekniğini kullanmak ve oküler yüzeyin malignitenin tohumlanmasına izin vermeyecek şekilde tamamen kurumasına izin vermektir.^{1,2} Forniks alanını tutan daha büyük tümörlerde, tümör içermeyen kenarlar elde edilene kadar daha geniş eksizyon yapılmalıdır. Rekonstrüksiyon konjonktiva flepleri, kontralateral göz konjonktiva greftleri, bukkal mukoza veya AMT kullanılarak yapılabilir.^{1,2} Ancak, otolog greft ve fleplerin başlıca dezavantajı, kullanılabilir dokunun kısıtlılığıdır.¹⁴ Ayrıca, yeterince büyük konjonktival otogreftlerin çıkarılması, donör bölgede morbiditeye neden olabilir.¹⁵ Ayrıca birçok hasta, sağlıklı gözlerinde işlem yapılmasına sıcak bakmamaktadır. Dahası, kalın mukozal greftler genellikle iyi kozmetik sonuç vermez ve aynı zamanda altta yatan yapıların erken rekürrens bulguları için değerlendirilmesine engel olur.¹⁵ Bu nedenle, AM, büyük konjonktival tümörler için neredeyse mükemmel bir rekonstrüksiyon malzemesidir.

Oküler yüzey rekonstrüksiyonu için AM'nin yüksek başarısı ve etkinliği epitelizasyonu güçlendirmesinin yanı sıra anti-enflamatuvar, anti-fibrotik ve anti-anjiyojenik etkilerinden kaynaklanmaktadır.¹⁶ Hücre epitelizasyonunun sağlanması, AM'nin bazal membranının normal migrasyon, diferansiyasyon ve epitel hücrelerinin tutunması için bir substrat olarak görev yapması ve epitel apoptozunun önlenmesi ile sağlanır.¹⁷ Öte yandan, stromal bölüm, epidermal büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, bazik fibroblast büyüme faktörü ve keratinosit büyüme faktörü gibi birçok büyüme faktörü üreterek oküler yüzey iyileşmesini tetikler.¹⁸ AM'nin anti-enflamatuvar aktivitesi, enflamasyon mediatörlerin reseptör antagonistleri

için pozitif olmasına bağlanabilir.¹⁹ Transforme edici büyüme faktörü β sinyalinin down-regülasyonu ve fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünün baskılanması, skar oluşumunu önleyen etkisinden sorumludur.²⁰

Doku metalloproteinaz ve endostatin inhibitörlerinin ekspresyonu ve kornea epitel proliferasyonunu uyaran ve vasküler endotel hücre büyümesini baskılayan proteinlerin ekspresyonu, AM'nin anti-anjiyojenik etkilerinden sorumludur.²¹ Ayrıca, AM'nin sadece enflamasyonu azaltmakla kalmayıp aynı zamanda goblet ve goblet olmayan hücre popülasyonunu yeniden oluşmasını sağladığı gösterilmiştir.^{22,23}

Konjonktiva melanomunun lokal rekürrensi ve metastatik hastalık genellikle forniks, kartinkül veya tarsal bölge tümörlerinde ve histopatolojik olarak rezeksiyon kenarları pozitif olanlarda görülür.² Lezyonun total mikroskopik eksizyonunda dahi, 5 yılda hastaların %26'sında ve 15 yıllık takipte ise %65'inde ilişkili PAM'den tekrar hastalık geliştiği bildirilmiştir.² Çok sayıda rekürrens, orbita ekzanterasyonu yapılmasını gerektirir. Komşu (preauriküler veya submandibular) lenf düğümleri, akciğer, beyin ve karaciğer, metastaz en sık görüldüğü bölgelerdir. Bizim serimizde, başka merkezlerde iki kez yetersiz ameliyat edilen (AJCC evresi T1d) bir hastada 20 ay içinde rekürrens gelişti ve ekzanterasyon yapıldı. Bir hasta (AJCC evresi T1c), disemine metastaz (preauriküler lenf nodu, akciğer, beyin) nedeniyle kaybedildi, ancak 37 ay sonunda göz normaldi. Ortalama 58,78±44,4 aylık (aralık, 30-132 ay) izlem süresinde geri kalan 8 hasta rekürrens veya metastaz saptanmadı. Son izlemde cerrahiye bağlı herhangi bir sorun bildirilmedi ve tüm hastalar, Dalla Pozza ve ark.'nın⁹ sonuçlarına benzer şekilde kozmetik görünümünden memnundu.

Sonuç

Sonuç olarak, AMT lokal tümör kontrolü açısından doğrudan sonuçla ilişkili olmasa da, özellikle yaygın konjonktiva melanomunda konjonktiva rekonstrüksiyonu için büyük miktarda doku kullanılmasına olanak sağlar ve sağlıklı bir oküler yüzey elde edilmesine katkıda bulunur. Olguların çoğunda, komplikasyon gelişmeden oküler yüzeyin tam homeostazi sağlanabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Etik Kurulu (13 Mart 2017 17-2/16).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Melis Palamar, Ayşe Yağcı, **Dizayn:** Melis Palamar, Ayşe Yağcı, **Veri Toplama veya İşleme:** Melis Palamar, Banu Yaman, **Analiz veya Yorumlama:** Melis Palamar, Banu Yaman, **Taner Akalın, Ayşe Yağcı**

Literatür Arama: Melis Palamar, **Yazan:** Melis Palamar, Banu Yaman.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Shields JA, Shields CL. Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumors. An Atlas and Textbook. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
- Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, Schwartzstein H, George NS, Lally SE, Mashayehi A, Shields JA. Conjunctival melanoma. Outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011;118:389-395.
- Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: Revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33:183-196.
- Asoklis RS, Damijonaityte A, Butkiene L, Makselis A, Petroska D, Pajaujis M, Juodkaite G. Ocular surface reconstruction using amniotic membrane following excision of conjunctival and limbal tumors. *Eur J Ophthalmol*. 2011;21:552-558.
- De Roth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane. *Arch Ophthalmol*. 1940;23:522-525.
- Prabhasawat P, Barton K, Burkett G, Tseng SC. Comparison of conjunctival autografts, amniotic membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology*. 1997;104:974-985.
- Tseng SC, Prabhasawat P, Lee SH. Amniotic membrane transplantation for conjunctival surface reconstruction. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:765-774.
- Dua HS, Azuara-Blanco A. Amniotic membrane transplantation. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:748-752.
- Dalla Pozza G, Ghirlando A, Busato F, Midena E. Reconstruction of conjunctiva with amniotic membrane after excision of large conjunctival melanoma: a long-term study. *Eur J Ophthalmol*. 2005;15:446-450.
- AJCC Cancer Staging Manual (8th ed). Switzerland; Springer; 2017:795-803.
- Azuaro-Blanco A, Pillai CT, Dua HS. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:399-402.
- Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:808-815.
- Shields CL, Kaliki S, Al-Daamash SA, Lally SE, Shields JA. American Joint Committee on Cancer (AJCC) Clinical Classification Predicts Conjunctival Melanoma Outcomes. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2012;5:313-323.
- 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;28:1131-1135.
- Gündüz K, Ucakhan OO, Kanpolat A, Gunalp I. Nonpreserved human amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction of extensive ocular surface neoplasias. *Eye (Lond)*. 2006;20:351-357.
- Dua HS, Gomes JA, Kinnig AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2004;49:51-77.
- Grueterich M, Tseng SCG. Human limbal progenitor cells expanded on intact amniotic membrane ex-vivo. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:783-790.
- Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, Fullwood NJ, Quantock AJ, Kinoshita S. Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane. *Curr Eye Res*. 2000;20:173-177.
- Lee SB, Li DQ, Tan DT, Meller DC, Tseng SC. Suppression of TGF β signalling in both normal conjunctival fibroblasts and pterygial body fibroblasts by amniotic membrane. *Curr Eye Res*. 2000;20:325-334.
- Tseng SC, Li DQ, Max X. Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF- β receptor II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix. *J Cell Physiol*. 1999;179:325-335.
- Hao Y, Ma DH, Hwang DG, Kim WS, Zhang F. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory proteins in human amniotic membrane. *Cornea*. 2000;19:348-352.
- Barabino S, Rolando M. Amniotic membrane transplantation elicits goblet cell repopulation after conjunctival reconstruction in a case of severe ocular cicatricial pemphigoid. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81:68-71.
- Meller D, Dabul V, Tseng SC. Expansion of conjunctival epithelial progenitor cells on amniotic membrane. *Exp Eye Res*. 2002;74:537-545.