

Segurança e efetividade no tratamento do pterígio usando infiltração de 5-fluoruracila no intraoperatório

Safety and efficacy of intraoperative 5-fluorouracil infiltration in pterygium treatment

Vanessa Grandi Valezi¹
Silvana Artioli Schellini²
Magda Massae Hata Viveiros³
Carlos Roberto Padovani⁴

RESUMO

Objetivo: Avaliar a segurança e a efetividade do uso do 5-fluoruracila (5-FU) como tratamento adjuvante do pterígio, aplicado sob a forma de infiltração subconjuntival, no período intraoperatório. **Métodos:** Foram avaliados prospectivamente 125 indivíduos (125 olhos) portadores de pterígio. Os indivíduos foram operados segundo a técnica de retalho de deslizamento e receberam, ao final do procedimento, injeção subconjuntival de 0,2 mL de 5-FU (25 mg/mL). Foram anotados os dados do paciente como idade, sexo, profissão, características da lesão (primário ou recidivado, tamanho, carnososo ou involutivo) e feito seguimento pós-operatório, aos 7, 21, 60 e 180 dias. Os dados foram submetidos à avaliação estatística. **Resultados:** Não foram observados casos de complicação decorrente do uso do 5-FU em injeção no intraoperatório do pterígio. A taxa de recidiva geral observada aos 180 dias de pós-operatório foi de 35,8%, sendo de 35,7% para os pterígios primários e de 36,4% para os recidivados. **Conclusão:** A aplicação do 5-FU no período intraoperatório sob a forma de infiltração subconjuntival é segura. Entretanto, ainda resulta em altas taxas de recidiva e novos estudos devem ser realizados a fim de conhecer a concentração/dose ideal que permitirá menores chances de recidiva da lesão.

Descritores: Pterígio; Fluoruracila; Mitomicina/administração & dosagem; Quimioterapia adjuvante; Antimitóticos; Avaliação de eficácia-efetividade de intervenções; Cuidados pré-operatórios; Recidiva/prevenção & controle

Trabalho realizado na Faculdade de Medicina de Botucatu - Universidade Estadual Paulista - UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

¹ Residente do Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia/Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista - UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

² Livre-Docente do Departamento de Oftalmologia/Otorrinolaringologia/Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

³ Pós-Graduada nível Doutorado, Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

⁴ Professor Titular do Departamento de Bioestatística, Instituto de Biociências, Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP - Botucatu (SP) - Brasil.

Endereço para correspondência: Silvana Artioli Schellini, DEP. OFT/ORL/CCP - Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Botucatu (SP)
CEP 18618-000
E-mail: sartioli@fmb.unesp.br

Recebido para publicação em 07.01.2007

Última versão recebida em 24.02.2008

Aprovação em 29.01.2009

INTRODUÇÃO

Pterígio é uma proliferação fibrovascular triangular da conjuntiva que cresce em direção à córnea, infiltrando sua superfície. Sua patogênese ainda não completamente esclarecida, associada a uma variável taxa de recidiva pós-operatória, constitui um desafio para o médico oftalmologista no que se refere à escolha da melhor opção terapêutica⁽¹⁾.

Inúmeras técnicas cirúrgicas já foram testadas e, apesar da maioria destas serem relativamente simples, é comum a ocorrência de recidivas, levando à necessidade do uso de drogas coadjuvantes.

A recidiva do pterígio é atribuída à proliferação de fibroblastos, tendo sido introduzidas drogas antimetabólicas com o intuito de prevenir o novo crescimento da lesão, dentre elas o thio-tepa, a mitomicina C e o 5-fluoruracila (5-FU). O uso do thio-tepa foi feito na década de 60 e provocava alterações oculares transitórias e até mesmo déficit visual permanente⁽²⁻⁴⁾. A mitomicina C surgiu

na década de 80 como uma droga antimetabólica promissora no tratamento coadjuvante do pterígio⁽⁵⁻⁷⁾, com diminuição da taxa de recidiva do pterígio primário e recidivado, mas havendo relatos de diversas complicações (glaucoma secundário, edema e perfuração corneana, corectopia, irite, catarata, calcificação escleral, fotofobia, dor incapacitante)⁽⁸⁻¹²⁾.

Buscando-se uma nova droga que substituísse a mitomicina C e que pudesse evitar seus efeitos deletérios, pesquisas foram desenvolvidas com o 5-FU, uma droga que, assim como a mitomicina C, possui ação antifibroblástica pela inibição do DNA, atuando, porém, por mecanismos diferentes, proporcionando citotoxicidade e inibição da proliferação de fibroblastos da cápsula de Tenon menores⁽¹³⁾, o que o torna o 5-FU uma droga mais segura.

Os estudos realizados utilizando-se o 5-FU foram feitos de diversas maneiras, entre elas, testando-se o 5-FU tópico, aplicado no intraoperatório, observando-se redução da taxa de recidiva e sem as complicações observadas com a mitomicina C⁽¹⁴⁾.

O 5-FU também foi testado em aplicação sob a forma de infiltração intralesional, na cabeça do pterígio, no período pré-operatório, resultando em índice de recidiva superior ao encontrado com o uso tópico intraoperatório⁽¹⁵⁾.

O presente estudo foi desenvolvido com o objetivo avaliar a segurança e a efetividade do 5-FU em prevenir as recidivas da lesão, quando aplicado sob a forma de infiltração subconjuntival, no período intraoperatório.

MÉTODOS

Este foi um estudo prospectivo, com intervenção, e incluiu 125 olhos de 125 portadores de pterígios primários e recidivados, atendidos consecutivamente no Hospital das Clínicas da UNESP, Botucatu - SP, no ano de 2005. O protocolo deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de Botucatu.

A classificação dos pterígios foi feita por um mesmo examinador, de acordo com a padronização usada no serviço, baseada na observação clínica das seguintes características:

1. Primário ou recidivado;
2. Aspecto da proliferação fibrovascular:
 - a) Involutivo: aspecto atrófico, visibilização dos vasos episclerais no limbo;
 - b) Carnoso: aspecto espessado, impossibilitando observar vasos episclerais.
3. De acordo com a extensão sobre a superfície corneana:
 - a) Grau 1: atinge o limbo em até 2 mm;
 - b) Grau 2: atinge a borda pupilar;
 - c) Grau 3: ultrapassa a borda pupilar, atingindo o eixo visual.

Todas as cirurgias foram realizadas por dois cirurgiões e a mesma equipe de auxiliares, empregando-se a técnica do retalho conjuntival de deslizamento, iniciando-se pela anestesia tópica com cloridrato de proximetacaína e subconjuntival com lidocaína 2% com vasoconstritor. Procedeu-se a delami-

nação corneana com bisturi lâmina 15, exérese da cabeça do pterígio e ressecção da Tenon adjacente com tesoura de conjuntiva. Foi realizado deslizamento de retalhos superior e inferior para fechamento da conjuntiva próxima, na região do limbo, usando fio trançado absorvível sintético 7-0 (Vicryl - Ethicon), em dois pontos separados, recobrimo-se a esclera desnuda pela remoção da lesão.

Foi, então, feita em todos os pacientes injeção subconjuntival de 0,2 mL de 5-FU (Roche; 25 mg/mL), localizada na região remanescente do corpo do pterígio, adjacente ao lago lacrimal, usando uma seringa de 1 mL e agulha de insulina (13,0 x 4,5 G).

Ao final do procedimento, foram aplicados colírio com associação de cloranfenicol e dexametasona e pomada com associação de ácido retinóico, cloranfenicol e vitamina A. O curativo oclusivo foi mantido por 24 horas e retirado pelo próprio paciente, no domicílio. Durante o pós-operatório foi prescrito colírio com associação de cloranfenicol e dexametasona de 4/4 horas por 7 dias e de 6/6 horas até 21 dias, quando então, a medicação era suspensa.

Após a cirurgia, os pacientes foram avaliados no 7º, 21º, 60º e 180º dias, observando-se as queixas e, ao exame biomicroscópico, o aspecto da região operada (em relação à presença de hiperemia, ou outras possíveis alterações, por avaliação qualitativa subjetiva) e a presença de complicações. Considerou-se como recidiva o reaparecimento de proliferação fibrovascular, avançando sobre a córnea.

Os dados relativos à distribuição da recidiva do pterígio segundo sexo, faixa etária e tipo de lesão nos períodos de avaliação foram submetidos à análise estatística descritiva pelo método de intervalo de confiança para a proporção de ocorrência⁽¹⁶⁾. Para compensação dos casos que deixaram o seguimento antes do período de 180 dias, as comparações foram feitas usando médias ponderadas.

RESULTADOS

Durante o período pós-operatório nenhum paciente desenvolveu complicações que pudessem ser imputadas ao medicamento usado.

Dos 125 pacientes que iniciaram o seguimento, 66 chegaram até o final das avaliações planejadas.

Com relação à evolução pós-operatória, observou-se que as recidivas não foram precoces, tendo sido detectadas, em geral, após os 60 dias da cirurgia.

Houve uma taxa de recidiva geral de $35,8 \pm 11,5\%$ aos 180 dias de pós-operatório ($p \leq 0,05$). A avaliação da recidiva segundo as faixas etárias mostrou taxa de $44,4 \pm 32,5\%$ na faixa etária de 21-30 anos, de $37,5 \pm 23,7\%$ na faixa etária de 31-40 anos, de $35,3 \pm 22,7\%$ na faixa etária de 41-50 anos e, de $32,0 \pm 18,3\%$ na faixa etária > de 50 anos ($p \leq 0,05$) (Tabela 1).

A taxa de recidiva foi semelhante para ambos os sexos, observando-se $37,5 \pm 19,4\%$ para os homens e de $34,9 \pm 14,2\%$ para as mulheres ($p \leq 0,05$) (Tabela 2).

Finalmente, a taxa de recidiva foi também semelhante quanto ao tipo de lesão, sendo de $35,7 \pm 12,5\%$ para os pterígio primários ($p \leq 0,05$) e $36,4 \pm 28,4\%$, para os recidivados ($p \leq 0,05$) (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A aplicação do 5-FU da forma como foi feita, em injeção no período intraoperatório foi segura, não tendo sido identificado nenhum paciente com complicações advindas do uso da droga.

No presente estudo, é clara a observação de que as recidivas, em geral, não ocorrem nos primeiros dias de pós-operatório, o que torna necessário se estabelecer longo período de seguimento após a cirurgia, a fim de se detectar os reais índices de recidiva da lesão. Esta observação concorda com a literatura que recomenda tempo médio de observação dos pacientes para detecção da recidiva deve ser, no mínimo, 5 a 6 meses⁽¹⁷⁾.

Apesar de muitos pacientes terem abandonado o seguimento antes do período programado, poder-se-ia interpretar estes resultados como positivos, uma vez que os pacientes que estão bem possuem a tendência de negligenciar o acompanhamento. O uso da média ponderada nos auxiliou a contornar este problema que é comum nos estudos prospectivos.

As taxas de recidiva não diferiram significativamente quanto ao sexo, idade ou tipo de lesão, o mesmo tendo sido observado em outro estudo⁽¹⁷⁾, apesar de ser clássico que os jovens possuem mais chance de ter novo crescimento da lesão após remoção.

Os resultados do presente estudo são dificilmente comparáveis com a literatura, uma vez que há diferenças entre técnicas, meio de utilização da droga, concentração e dose utilizada, além do que o 5-FU como droga adjuvante no tratamento do pterígio ainda é pouco empregado.

Há relato do uso da técnica de esclera nua e aplicação tópica intraoperatória de 5-FU, na concentração de 10 mg/mL, com

Tabela 1. Distribuição das recidivas de pterígio de acordo com o período de pós-operatório e faixa etária - UNESP, 2007

Idade	7 dias		21 dias		60 dias		180 dias	
	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva
≤ 20	-	-	-	-	-	-	-	-
21-30	1	18	0	16	4	10	4	5
31-40	0	26	0	23	3	16	6	10
41-50	0	38	1	34	5	28	6	11
> 50	0	42	0	37	5	28	8	17
Total	1	124	1	110	17	80	24	43

Taxa de recidiva por faixa etária avaliada aos 180 dias:
 21-30 anos = 44,4% Taxa mínima: 12,0 ≤ 21-30 anos ≤ Taxa máxima: 77,0%
 31-40 anos = 37,5% Taxa mínima: 13,8 ≤ 31-40 anos ≤ Taxa máxima: 61,2%
 41-50 anos = 35,3% Taxa mínima: 12,6 ≤ 41-50 anos ≤ Taxa máxima: 58,0%
 > 50 anos = 32,0% Taxa mínima: 13,7 ≤ >50 anos ≤ Taxa máxima: 50,3%

Tabela 2. Distribuição das recidivas de pterígio segundo o período de pós-operatório e sexo - UNESP, 2007

Sexo	7 dias		21 dias		60 dias		180 dias	
	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva
Masculino	0	41	1	35	7	25	9	15
Feminino	1	83	0	75	10	55	15	28
Total	1	124	1	110	17	80	24	43

Taxa de recidiva por sexo e geral (180 dias):
 Masculino = 37,5% Taxa mínima: 18,3 ≤ Masculino ≤ Taxa máxima: 56,9%
 Feminino = 34,9% Taxa mínima: 20,6% ≤ Feminino ≤ Taxa máxima: 49,1%
 Total = 35,8% Taxa mínima: 24,3% Total ≤ Taxa máxima: 47,3%

Tabela 3. Distribuição das recidivas de pterígio segundo período de pós-operatório e tipo de lesão - UNESP, 2007

Tipo	7 dias		21 dias		60 dias		180 dias	
	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva	Recidiva	Sem recidiva
Primário	1	100	1	87	13	62	20	36
Recidivado	0	24	0	23	4	18	4	7
Total	1	124	1	110	17	80	24	43

Taxa de recidiva por tipo:
 Pterígio primário = 35,7% Taxa mínima: 23,2% ≤ Primário ≤ Taxa máxima: 48,3%
 Pterígio recidivado = 36,4% Taxa mínima: 7,9% ≤ Recidivado ≤ Taxa máxima: 64,8%

taxa de recidiva de 60%, tendo aqueles autores considerado a droga como inefetiva⁽¹⁸⁾. Entretanto, sabe-se que a técnica de esclera nua oferece resultados pobres, além do que o 5-FU é uma droga que, assim como a mitomicina C, é dose e tempo dependente⁽¹⁸⁾, havendo sido constatado efeito semelhante à mitomicina C quando empregada na dose de 25 a 50 mg/mL⁽¹⁹⁾.

Comparando a mitomicina C com o 5-FU em pterígios primários, houve diferença na taxa de recidiva estatisticamente significativa somente com a mitomicina C usada no intraoperatório (17%) comparativamente com seus controles (42%), com 39% de recidiva com o 5-FU no intraoperatório e 30% com 5-FU via subconjuntival em 3 doses, no pós-operatório, resultados considerados semelhantes estatisticamente⁽²⁰⁾.

Quando a comparação feita foi entre o 5-FU com a betaterapia em pterígios primários, os índices de recidiva foram de 11% com o antimitótico e 6,5% com a betaterapia, porém sem diferença estatisticamente significativa e com poucas complicações relatadas com ambos⁽²¹⁾.

Desde 1999, o 5-FU tem sido alvo de estudos na Faculdade de Medicina de Botucatu. A utilização do 5-FU para o tratamento coadjuvante do pterígio foi feita no intraoperatório, com aplicação tópica usando cotonete embebido na droga, na concentração de 25 mg/mL, durante 5 minutos, associado à técnica de retalho de deslizamento, com índice de recidiva de 3,5%, tendo sido a última avaliação feita após 60 dias da operação⁽¹⁴⁾.

Baseados na sugestão da literatura que preconizava a utilização da mitomicina C em injeção subconjuntival 30 dias ou 3 semanas antes do procedimento cirúrgico⁽²²⁾, optou-se então, pela aplicação preoperatória de 0,2 ml de 5-FU (25 mg/mL), intralesional, na cabeça do pterígio, 30 (G1) ou 10 (G2) dias antes da cirurgia. Os índices de recidiva foram muito altos, com 52,9% no grupo G1 e 27,3% no G2 quando se tratava de pterígios primários e de 75% no G1 e 47,1% no G2 quando os pterígios eram recidivados, sendo que não ocorreram complicações decorrentes da infiltração da droga⁽¹⁵⁾.

E por fim, levando-se em conta que as citocinas serão liberadas após o procedimento cirúrgico, o emprego da droga no intraoperatório nos pareceu ser o mais adequado, o que resultou no presente estudo que mostra que a taxa de recidiva utilizando a técnica de remoção da lesão por retalho de deslizamento e a infiltração de 5-FU no intraoperatório na concentração de 25 mg/mL e na dose de 0,2 mL, foi de 35,8%.

Em outro estudo, feito com indivíduos operados com técnica cirúrgica semelhante a aqui empregada e usando o 5-FU 25 mg/mL no intraoperatório de pterígios primários, na forma de aplicação com esponjas sobre a região da esclera desnuda e também sob a conjuntiva e Tenon remanescentes no setor nasal, durante 5 minutos, seguindo-se da aplicação subconjuntival semanal nos indivíduos que passaram a apresentar sinais de recidiva, os autores observaram taxa de recidiva de 14% e recomendam o emprego desta droga por terem considerado que a mesma é efetiva e segura⁽¹⁷⁾.

Portanto, parece claro que a concentração do 5-FU para impedir a proliferação dos fibroblastos da cápsula de Tenon,

ou seja, para impedir a recidiva do pterígio é que precisa ser melhor conhecida e que, sem dúvida, está acima da que foi por nós utilizada.

Similarmente, observando as aplicações de 5-FU feitas para tratamento do glaucoma, a concentração de 50 mg/mL ainda é considerada segura⁽²³⁾. Outra sugestão para estudos futuros seria o emprego em infiltrações no pós-operatório, para os casos em que se detecte indícios de recidiva da lesão como sugerido por outros⁽¹⁷⁾.

CONCLUSÃO

A aplicação de 25 mg/mL do 5-FU no período intraoperatório sob a forma de infiltração subconjuntival é segura. Entretanto, utilizando a droga desta forma e seguindo a técnica cirúrgica aqui empregada, ainda resulta em altas taxas de recidiva. Novos estudos devem ser realizados a fim de conhecer a concentração/dose ideal que permitirá menores chances de recidiva da lesão.

ABSTRACT

Purpose: To investigate the safety and efficacy of intraoperative infiltration of 5-fluorouracil (5-FU) as an adjuvant drug in pterygium treatment. **Methods:** Of 125 consecutive patients, 125 eyes with primary and recurrent pterygium underwent pterygium excision with intraoperative 5-FU (25 mg/mL) infiltration. The superior and inferior conjunctiva was approximated to cover the scleral bed and 0.2 mL 5-FU was injected at the end of the surgical procedure. The gender, occupation, pterygium characteristics and the follow-up at 7, 21, 60 e 180 days after surgery were evaluated and the data were statistically analyzed. **Results:** With follow-up of 180 days the patients had no serious complications observed during or after surgery. The relapse rate was 35.8% and occurred in primary (35.7%) and recurrent (36.4%) lesions with no statistical difference. **Conclusions:** This study suggests that intraoperative infiltration of 5-FU is safe. However the high recurrence rate indicated that other studies would be necessary to show the concentration/dose to better prevent it.

Keywords: Pterygium; Fluorouracil; Mitomycin/administration & dosage; Chemotherapy adjuvant; Antimitotic agents; Evaluation of the efficacy-effectiveness of interventions; Intraoperative care; Recurrence/prevention & control

REFERÊNCIAS

1. Duke-Elder S. Diseases of the outer eye. In: Duke-Elder S. System of Ophthalmology. St. Louis: Mosby; 1965. Chap.8. p.573.
2. Langham ME. The inhibition of corneal vascularization by triethylene thiophosphoramide. *Am J Ophthalmol.* 1960;49:1111-7.
3. Alves MR, Gaiotto Júnior OA, Kara-José N. Pterígio e tiotepa (relato de um caso com complicação grave irreversível). *Arq Bras Oftalmol.* 1981;44(5):164-6.

4. Alves MR. Contribuição ao estudo dos efeitos locais do Tiotepa no pós-operatório do pterígio. *Arq Bras Oftalmol.* 1990;53(5):203-9.
5. Porto RB, Lacava AC, Falvo S, Centurion V. O uso da Mitomicina C tópica associada à exérese do pterígio. *Rev Bras Oftalmol.* 1999;58(2):135-40.
6. Frucht-Perry J, Ilsan M, Hemo I. Single dosage of mitomycin C for prevention of recurrent pterygium: preliminary report. *Cornea.* 1994;13(5):411-3.
7. Rubinfeld RS, Pfister RR, Stein RM, Foster CS, Martin NF, Stoleru S, Talley AR, et al. Serious complications of topical mitomycin-C after pterygium surgery. *Ophthalmology.* 1992;99(11):1647-54. Commented in: *Ophthalmology.* 1992;99(11):1645-6; *Ophthalmology.* 1993;100(7):977-7; author reply 977-8; *Ophthalmology.* 1993;100(7):976; author reply 977-8; *Ophthalmology.* 1993;100(3):292-3.
8. Fujitani A, Hayasaka S, Shibuia Y, Noda S. Corneoscleral ulceration and corneal perforation after pterygium excision and topical mitomycin C therapy. *Ophthalmologica.* 1993;207(3):162-4.
9. Cardillo JA, Alves MR, Ambrosio LA, Poterio MB, Kara-Jose N. Single intraoperative application versus postoperative mitomycin C eyedrops in pterygium surgery. *Ophthalmology.* 1995;102(12):1549-52.
10. Alves MR. Perda de ceratócitos após desepitelização da córnea e uso tópico de mitomicina C. *Rev Bras Oftalmol.* 1996;55(3):268-75.
11. Susanna Jr R, Takahashi WY. Utilização de mitomicina em cirurgias combinadas. *Rev Bras Oftalmol.* 1996;55(1):13-5.
12. Yanyali AC, Talu H, Alp BN, Karabas L, Ay GM, Caglar Y. Intraoperative mitomycin C in the treatment of pterygium. *Cornea.* 2000;19(4):471-3.
13. Cordova H, Castellanos R. Evaluación in vitro de la viabilidad y proliferación de fibroblastos de la cápsula de Tenon humana: expuestos a 5-fluorouracilo y mitomicina C. *Rev Oftalmol Venez.* 1997;53(4):12-21.
14. Schellini SA, Shiratori CN, Spirandelli PH, Shiratori CA, Padovani CR. Uso do 5-fluorouracil no intraoperatório da cirurgia de pterígio. *Arq Bras Oftalmol.* 2000;63(2):111-4.
15. Shiratori CA, Hoyama E, Schellini SA, Padovani CR. Infiltração de 5-fluorouracil no pré-operatório do pterígio. *Arq Bras Oftalmol.* 2003;66(4):499-503.
16. Norman S, Streiner A. *Biostatistics: the bare essentials.* St Louis: Mosby Year Book; 1994. 260p.
17. Akarsu C, Taner P, Ergin A. 5-Fluorouracil as chemoadjuvant for primary pterygium surgery: preliminary report. *Cornea.* 2003;22(6):522-6.
18. Maldonado MJ, Cano-Parra J, Navea-Tejerina A, Cisneros AL, Vila E, Menezes JL. Inefficacy of low-dose intraoperative fluorouracil in the treatment of primary pterygium. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(11):1356-7.
19. Evans RM, Laskin JD, Hakala MT. Assessment of growth-limiting events caused by 5-fluorouracil in mouse cells and in human cells. *Cancer Res.* 1980;40(11):4113-22.
20. Fernandes M, Sangwan VS, Bansal AK, Gangopadhyay N, Sridhar MS, Garg P, et al. Outcome of pterygium surgery: analysis over 14 years. *Eye.* 2005;19(11):1182-90.
21. Bekibele CO, Baiyeroju AM, Ajayi BG. 5-fluorouracil vs beta-irradiation in the prevention of pterygium recurrence. *Int J Clin Pract.* 2004;58(10):920-3.
22. Donnenfeld ED, Perry HD, Fromer S, Doshi S, Solomon R, Biser S. Subconjunctival mitomycin C as adjunctive therapy before pterygium excision. *Ophthalmology.* 2003;110(5):1012-6. Comment in: *Ophthalmology.* 2003;110(11):2257-8; author reply 2258.
23. Merriman MB, Mora JS, Beaumont BW, Merrilees MJ. Effects of varying 5-fluorouracil exposure duration on tenon's capsule fibroblasts. *Clin Exp Ophthalmol.* 2001;29(4):248-52.