

Excisão, crioterapia e mitomicina C no tratamento da neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival

Excision, cryotherapy and mitomycin c for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia

Luana Miranda Campos¹, Mayara Martins Abrahao¹, Leonardo Pinheiro Teixeira¹, Arthur Amaral Nassaralla², Belquiz Rodrigues Amaral Nassaralla³

RESUMO

Objetivo: Avaliar a segurança e eficácia de três técnicas distintas para o tratamento de neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival. **Métodos:** Vinte e seis pacientes, 11 mulheres e 15 homens, com idade entre 32 e 88 anos (média 64,84 anos), atendidos entre 1999 e 2014, foram incluídos neste estudo. Todos os pacientes foram submetidos à exérese da lesão com margem de segurança de 4mm e crioterapia a 2mm do limbo. Conforme o tratamento complementar, os pacientes foram divididos em três grupos: Grupo 1 (8 olhos): recobrimento conjuntival e 2 ciclos de mitomicina C 0,02% (MMC) 4x/dia por 10 dias, com intervalo de 30 dias entre os ciclos. Grupo 2 (9 olhos): recobrimento com membrana amniótica e 3 ciclos de MMC 3x/dia por 10 dias, com intervalo de 10 dias entre o 1º e o 2º ciclo e 30 dias entre 2º e o 3º ciclo. Grupo 3 (9 olhos): recobrimento com membrana amniótica sem o uso de MMC. O acompanhamento dos pacientes variou de 3 meses a 14 anos (média: 4 anos). **Resultados:** Vinte e três pacientes apresentaram erradicação da lesão com um único tratamento. Três pacientes do Grupo 3 apresentaram recidiva da lesão após 3 meses, 6 meses e 1 ano do tratamento. Dois deles foram retratados pela técnica 1, sem nova recidiva após seguimento de 3 e 4 anos; o outro paciente foi submetido à enucleação. Não foram observados efeitos colaterais relacionados ao uso da mitomicina C durante o seguimento. **Conclusão:** Após exérese da lesão e crioterapia, os pacientes tratados com recobrimento conjuntival ou membrana amniótica associado à mitomicina C mostraram tendência a resultados mais eficazes.

Descritores: Neoplasias oculares/quimioterapia; Neoplasias da conjuntival/quimioterapia; Mitomicina/uso terapêutico; Amnio

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of three different techniques for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. **Methods:** Twenty-six eyes of 26 patients, 11 women and 15 men were included in a nonrandomized, retrospective, observational case series. Mean patient age was 64 years (range, 32-88 years). All patients were treated from 1999 to 2014. Mean postoperative follow-up was 4 years (range, 3 months to 14 years). All patients underwent excision of the lesion with a 4-mm safety margin and a 2-mm from the limbus cryotherapy. As further treatment the patients were divided into three groups: Group 1 (8 eyes): conjunctival autograft and 2 cycles of mitomycin C 0.02% (MMC) eye drops, four times daily for 10 days with an interval of 30 days between cycles. Group 2 (9 eyes): amniotic membrane (AM) graft and 3 cycles of MMC eye drops, three times daily for 10 days with an interval of 10 days between the 1st and 2nd cycle and 30 days between the 2nd and 3rd cycle. Group 3 (9 eyes): AM graft without MMC eye drops. **Results:** After a single treatment, the lesions were eradicated in twenty-three patients. Recurrence was noted in three patients from Group 3 at 3 months, 6 months and 1 year after treatment. Two of them were retreated by the technique used in Group 1 without further recurrence; the other patient underwent enucleation. No adverse effects related to the use of mitomycin C were observed during. There were no side effects related to the use of mitomycin C during follow-up. **Conclusion:** After surgical excision and cryotherapy, patients treated with conjunctival or amniotic membrane graft associated with mitomycin C, showed a tendency to more effective results.

Keywords: Eye neoplasms/drug therapy; Conjunctival neoplasms/drug therapy; Mitomycin /therapeutic use; Amnion

^{1,3} Programa de Residência Médica, Instituto de Olhos de Goiânia – Goiânia (GO), Brasil;

² Curso Acadêmico de Medicina, Faculdade São Leopoldo Mandic – Campinas (SP), Brasil;

Trabalho realizado no Instituto de Olhos de Goiânia

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido para publicação em 17/08/2016 - Aceito para publicação em 11/09/2016

INTRODUÇÃO

A neoplasia intraepitelial e o carcinoma espinocelular de córnea e de conjuntiva são os tumores mais comuns da superfície ocular⁽¹⁾. É uma doença benigna do epitélio da superfície ocular, com baixo potencial de malignidade, de difícil diagnóstico (podendo apresentar-se sob as mais variadas formas) e de difícil tratamento⁽²⁾. É caracterizada pela variação em grau de displasia (I a III) de acordo com a extensão vertical de envolvimento do epitélio e carcinoma *in situ*, no qual as células atípicas atingem toda a espessura do epitélio^(3,4).

Sua incidência é de aproximadamente 1,9 casos por 100.000 pessoas/ano e representa aproximadamente 1/3 de todas as lesões epiteliais adquiridas da conjuntiva submetidas à exérese cirúrgica^(1,5).

A forma de apresentação varia desde lesões bem delimitadas, com aspecto gelatinoso ou leucoplásico a formas mais difusas e pagetoides⁽⁶⁾. Apresenta-se como uma lesão unilateral, lentamente progressiva e com baixo potencial de malignidade⁽³⁾.

A classificação dessas neoplasias é feita de acordo com a sua localização em relação à membrana basal epitelial. Dessa forma, esses tumores são divididos em neoplasia intraepitelial conjuntival e/ou corneal (NIC) quando estão confinados ao epitélio, e em carcinoma espinocelular (CEC) quando há invasão da membrana basal epitelial e da substância própria⁽⁶⁾.

A distinção clínica entre NIC e CEC é difícil⁽⁷⁾. As manifestações clínicas de NIC e de CEC podem ser sensação de corpo estranho, irritação ocular, hiperemia conjuntival e crescimento de lesões papilares gelatinosas ou leucodisplásicas, geralmente acompanhadas por vasos nutritores, preferencialmente na região límbica. As NIC possuem evolução lenta e baixo potencial de malignidade, não sendo conhecida a exata frequência de progressão para CEC⁽⁸⁾.

Carcinoma invasivo de células escamosas (CEC) é a neoplasia maligna mais comum da conjuntiva. As células neoplásicas rompem a membrana basal do epitélio da conjuntiva, invadindo a lâmina própria com capacidade de causar metástases^(4,5).

A etiologia de NIC e de CEC parece ser multifatorial⁽⁹⁾. Entre os fatores de risco propostos, podem ser citados idade avançada⁽⁶⁾, exposição a raios ultravioleta^(6,10,11), derivados do petróleo (gasolina e diesel), fumaça de cigarros e infecção pelo papilomavírus humano (HPV)⁽⁶⁾ e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)^(12,13).

O tratamento de escolha da NIC e do CEC consiste na biópsia excisional, associada à crioterapia, na tentativa de reduzir as recidivas tumorais^(14,15), sendo a ressecção incompleta o maior fator de risco para o insucesso terapêutico^(6,7-16).

Tratamentos adjuvantes, tais como crioterapia e radiação, tem sido empregados na tentativa de reduzir a recidiva pós-ressecção cirúrgica⁽⁸⁾. Outra modalidade recentemente empregada como terapia primária ou adjuvante é o uso de agentes quimioterápicos, como interferons, mitomicina C e 5-fluoracil, sendo úteis na doença difusa, além de evitarem as complicações associadas à intervenção operatória tais como cicatrizes córneo-conjuntivais, “melting” córneo-escleral e formação de membrana retrocorneana⁽⁸⁾. Os efeitos colaterais mais observados são: hiperemia leve, alergia ocular, lacrimejamento, fotofobia, epiteliopatia puntata e dor. O crescimento lento, altas taxas de recorrência e potencial para malignidade garantem que pacientes de NIC e CEC tratados devem ser indefinidamente seguidos.

Em casos avançados, pode ser necessário enucleação ou exenteração⁽¹⁷⁾.

O objetivo deste estudo é relatar os resultados obtidos após exérese da lesão e crioterapia em três abordagens distintas: recobrimento conjuntival e 1 ciclo de mitomicina C, recobrimento com membrana amniótica e 3 ciclos de mitomicina C ou membrana amniótica sem o uso de mitomicina C.

MÉTODOS

Foram incluídos no estudo 26 olhos de 26 pacientes, sendo 11 do sexo feminino e 15 do sexo masculino com lesões de córnea e conjuntiva que foram divididos em três grupos: Grupo 1 (8 olhos), Grupo 2 (9 olhos) e Grupo 3 (9 olhos) tratados com três técnicas diferentes.

Todas as lesões foram submetidas a exame histopatológico que confirmou o diagnóstico de neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival, com margens cirúrgicas livres.

Os pacientes do Grupo 1 foram submetidos à exérese da lesão com margem de segurança de 4 mm, crioterapia a 2 mm do limbo, recobrimento conjuntival e tratados com 2 ciclos do colírio de mitomicina C 0,02%, 4 vezes ao dia por 10 dias, com intervalo de 30 dias entre os ciclos.

Os pacientes do Grupo 2 foram submetidos à exérese da lesão com margem de segurança de 4 mm, crioterapia a 2 mm do limbo, recobrimento conjuntival e tratados com 3 ciclos do colírio de mitomicina C 0,02%, 3 vezes ao dia por 10 dias, com intervalo de 10 dias entre o primeiro e o segundo ciclo e de 30 dias entre o segundo e o terceiro ciclo.

Os pacientes do Grupo 3 foram submetidos à exérese da lesão com margem de segurança de 4 mm, crioterapia a 2 mm do limbo e recobrimento com membrana amniótica, sem uso de mitomicina C.

As visitas pós-operatórias foram feitas a cada 3 meses nos primeiros 12 meses após o término do tratamento e a cada 6 meses após este período. No pós-operatório foram prescritos antibiótico e corticóide tópicos, além de lágrimas artificiais.

Este estudo foi realizado no Instituto de Olhos de Goiânia, aprovado pelo comitê de ética local. Todos participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecimento sobre o possível estudo.

RESULTADOS

Foram tratados 26 olhos de 26 pacientes com neoplasia intraepitelial.

Vinte e três pacientes apresentaram erradicação da lesão com um único tratamento. Três pacientes do Grupo 3 apresentaram recidiva da lesão após 3 meses, 6 meses e 1 ano do tratamento. Dois deles foram retratados pela técnica 1, sem nova recidiva após seguimento de 3 e 4 anos. Outro paciente foi submetido à enucleação devido às recidivas com progressão para carcinoma espinocelular límbico, com invasão da esclera e das estruturas do seio camerular.

Este estudo foi realizado de maneira prospectiva. A média de idade foi de 64,84 anos, variando entre 32 e 88 anos. O tamanho das lesões variou entre 12 – 48mm². Dentre os 26 olhos, 12 (46,2%) eram de pacientes brancos, 8 (30,8%) de pacientes pardos e apenas 6 (23,1%) de pacientes negros (Tabela 1). Os pacientes foram submetidos a três técnicas diferentes de tratamento

já explicadas anteriormente, e cada uma com diferentes tempos de evolução, com uma média de 67% sem recidiva e 83% tiveram recidiva. Devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo, a análise estatística pelo teste de Wilcoxon não conseguiu identificar diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Porém, observou-se uma tendência a menor índice de recidiva nos grupos 1 e 2.

Tabela 1
Dados dos pacientes

Variável	Sem recidiva	Com recidiva	Valor de p
Idade (anos)	64 (55-72) (N=23)	69 (68-73) (N=3)	0,301
Lesão-mm ²	21 (12-31) (N=20)	46,5 (45-48) (N=2)	0,130
Tempo de Evolução n(%)	67% (N=23)	83% (N=3)	0,688
Sexo (n)			0,556
Feminino	9	2	
Masculino	14	1	
Cor (n)			0,294
Branco	9	3	
Negro	6	0	
Pardo	8	0	

Tabela 2
Tempo de seguimento

	Técnica = 1 (N=8)	Técnica = 2 (N=9)	Técnica = 3 (N=9)	Valor de p
Tempo (anos)	4,5 (3,5-5,5)	3 (3-5)	2 (1-5)	0,356

As técnicas tiveram diferentes tempos de acompanhamento e diferentes índices de recidiva. O Grupo 1 teve um seguimento de cerca de 4,5 anos (3,5 – 5,5), o Grupo 2 de 3 anos (3 – 5) e o Grupo 3 de 2 anos (1– 5), cada um com um “n” de 8, 9 e 9 respectivamente (Tabela 2). Ao nível de significância de 5%, não observou-se diferença significativa nas medianas do tempo de seguimento entre as 3 técnicas (Teste exato de Kruskal-Wallis, p= 0,356).

Tabela 3
Recidiva

Variável	Técnica=1 (N=8)	Técnica=2 (N=9)	Técnica=3 (N=9)	Total	Valor de p
Recidiva					
0	8 (100,0%)	9 (100,0%)	6 (66,7%)	23 (88,5%)	0.086
1	0 (0%)	0 (0%)	3 (33,3%)	3 (11,5%)	

A tabela 3 mostra que, dentre as três técnicas, a do Grupo 3 foi a única que apresentou recidivas com um total de 3 (33,3%) do total da amostra deste grupo. Nos outros grupos não foram observadas recidivas, porém foi impossível comprovar significância pelo teste de Fisher-Freeman-Halton com um “p” de 0,086 devido ao pequeno número de olhos, seguindo-se apenas uma tendência a recidiva ao utilizar-se apenas a exérese com margem de segurança de 4mm, associado à crioterapia a 2mm do

limbo associado ao recobrimento com membrana amniótica, sem mitomicina C.

Variáveis quantitativas foram comparadas entre 2 e 3 Grupos independentes segundo teste exato da soma dos postos de Wilcoxon e o teste exato de Kruskal-Wallis, respectivamente.

Variáveis quantitativas e variáveis categóricas foram descritas com mediana (intervalo interquartil) e contagens (percentagens), respectivamente. O software R (R Foundation, Vienna, Austria) foi utilizado na análise estatística de dados. Todas as probabilidades de significância apresentadas são do tipo bilateral e valores menores que 0,05 considerados estatisticamente significantes. Valores de p entre 0,05 e 0,10 foram interpretados como marginalmente significantes.

DISCUSSÃO

O presente estudo analisou diferentes técnicas para o tratamento de neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival (NIC), visto que, embora seja uma lesão benigna é também pré-maligna com diferentes taxas de recidiva, dependendo da técnica utilizada para o tratamento e do grupo social analisado. As NICs são classificadas em: NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia severa ou carcinoma *in situ*) de acordo com a extensão da lesão, grau de atipia e perda da polaridade celular. Quando há invasão da membrana basal a lesão denomina-se carcinoma invasivo de células escamosas (CEC)^(1,8).

O CEC representa 44,7% a 61,8%⁽⁶⁾ das lesões malignas da conjuntiva e é considerado a neoplasia maligna mais comum da conjuntiva. Possui baixo grau de malignidade, raramente leva à metástase e responde muito bem à excisão cirúrgica, entretanto pode haver recorrência, o que o torna mais agressivo⁽³⁾.

Clinicamente é difícil distinguir entre NIC e CEC. Apesar disso, o CEC é considerado uma lesão mais avançada que o carcinoma *in situ*, sendo também denominado de carcinoma “invasivo” já que ultrapassa a membrana basal. Apesar disso, o carcinoma *in situ* pode evoluir para CEC e poderá também recidivar, como observado neste estudo em um dos pacientes do grupo 3, o que nos leva a considerá-lo uma lesão tão importante quanto o CEC^(8,9,17).

Predomina em indivíduos do sexo masculino, caucasianos, residentes em latitude abaixo do 30º graus de latitude do Equador e idade avançada, principalmente após a quinta década de vida^(18,19).

Encontramos no nosso trabalho maior prevalência de NIC em pacientes do sexo masculino, dentre os 26 olhos portadores desta patologia. A idade dos pacientes variou de 55 a 73 anos e houve recidiva em pacientes com idade média de 69 anos.

Quanto às lesões, se apresentam de diferentes formas, embora geralmente mostrem-se pouco elevadas, unilateral, bem demarcadas e com tecido adjacente normal. Geralmente são acompanhadas de vascularização importante, circundando a lesão e o aspecto pode ser gelatinoso ou recoberto por queratina. Sua localização mais comum é a conjuntiva bulbar, no limbo nasal e menos frequentemente ocorre na fissura interpalpebral. Na forma de leucoplasia apresenta lesão sob a forma de placa branca na superfície devido à hiperqueratose secundário e, às vezes, com aspecto papilomatoso.

Apesar das neoplasias escamosas de superfície ocular (OSSN) terem curso benigno, com baixa taxa de metástases, há uma alta taxa de recorrência destas lesões.

Várias técnicas para o tratamento têm sido relatadas, porém em 1/3 dos pacientes há necessidade de cirurgias repetidas devido à recidiva da lesão ou presença de lesão residual.

Tradicionalmente, a excisão cirúrgica associada à crioterapia tem sido o tratamento realizado. A crioterapia consegue provocar morte celular devido ao congelamento rápido seguido por um degelo lento e é aplicada à margem do limbo e nas bordas da conjuntiva após excisão da lesão. Pode ter complicações como cicatrização superficial da córnea, irite, disfunção endotelial e edema, devendo ser reservada somente para as lesões perilímbicas⁽²⁰⁾. Neste estudo não foram observadas complicações secundárias à crioterapia.

É freqüente a presença de margens cirúrgicas comprometidas ao exame histopatológico. Por isso, deve-se sempre ressecar a lesão com boa margem de segurança, pois o fator de risco mais importante da recorrência é a presença de margens cirúrgicas comprometidas⁽²¹⁾. É muito importante evitar a manipulação direta do tumor durante a cirurgia para prevenir a sementeira de células tumorais para uma nova área. A taxa de recidiva é variável e dependente da técnica cirúrgica, das condições das margens cirúrgicas e do uso de terapias adjuvantes. Nesta série de pacientes operados, todas as lesões foram submetidas a exame histopatológico que confirmaram margens cirúrgicas livres.

O uso tópico da mitomicina C (MMC) tem se mostrado eficaz no tratamento de NIC e CEC, com poucos efeitos colaterais e com baixas taxas de recidiva^(20,22). É um antimetabólico potente, tóxico, que inibe a síntese de DNA, e que pode ser usado como tratamento adjuvante à excisão cirúrgica ou uso isolado em doença primária e recorrente. Pode apresentar efeitos colaterais como desconforto leve, hiperemia ocular, fotofobia, ceratite epitelial puntata, e lacrimagem⁽²⁰⁾. Quando usado na dose de 0,02% a MMC erradica a maioria das lesões e tem baixa toxicidade se usada por até 14 dias. Após isso, ocasiona dor, blefaroespasma, hiperemia conjuntival, simbléfaro, erosões corneanas e uveíte. Dessa forma, são preconizados ciclos de no máximo 14 dias de administração tópica da droga, com intervalo de, no mínimo dez dias, podendo ser prescritos no máximo três ciclos. Em nosso estudo não foram observadas complicações relacionadas ao uso de mitomicina C 0,02%.

Experiências *in vitro* mostraram que a matriz estromal da membrana amniótica suprime a atividade do fator de crescimento beta (TGF- β) e a diferenciação miofibroblástica de fibroblastos da córnea, limbo e conjuntiva em humanos⁽²³⁾.

O transplante de membrana amniótica oferece vantagem sobre os outros tipos de enxerto mucoso, pois não induz alterações cicatriciais no doador e cria, no receptor, superfície propícia para proliferação de células com fenótipo de epitélio conjuntival normal, demonstrado por estudos empregando citologia de impressão. Outra vantagem da utilização do enxerto de membrana amniótica ao invés de mucosa labial é a transparência que a primeira possui, o que permite o exame de estruturas mais profundas no pós-operatório, podendo-se detectar mais precocemente alguma recidiva que possa ocorrer sob o tecido enxertado^(24,25).

A membrana amniótica é constituída por uma camada espessa de colágeno, membrana basal de laminina e colágeno tipo IV⁽²⁶⁾. Esta composição promove a cicatrização nos defeitos epiteliais persistentes por facilitar a adesão e migração de células epiteliais basais. Acrescenta, ainda, que apresenta excelente ação angiogênica, cicatricial, anti-inflamatória e antimicrobiana. Os autores citados anteriormente conjecturam que a membrana amniótica não induz rejeição imunológica, por não expressar antígenos de histocompatibilidade (HLA - A, B ou DR)⁽²⁷⁾.

A taxa de recidiva em 5 anos foi descrita de diferentes maneiras conforme os trabalhos realizados previamente, sendo identificadas recidivas em 26%⁽²⁸⁾, 52%⁽²⁹⁾ e 60, 7%⁽³⁰⁾, podendo ser explicada pelo percentual de tumores tratados com terapia adjuvante nos distintos estudos.

Em nosso estudo, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos devido ao pequeno número de pacientes em cada grupo. Porém, observamos recidiva apenas no Grupo 3, no qual foi realizado recobrimento com membrana amniótica sem o uso de mitomicina C. Apesar de que na maioria das vezes o tumor invade mais a superfície do que a profundidade do tecido de origem, a invasão escleral, intraocular, orbitária e mesmo a disseminação não são incomuns. O envolvimento escleral pode ocorrer em 37% dos casos, o intraocular em 2% a 8% e invasão orbitária em 12% a 16%⁽⁴⁾. A enucleação seria indicada para os casos de invasão intraocular e a exenteração, para os pacientes com envolvimento orbital. No presente estudo, houve necessidade de enucleação em um dos pacientes, devido à progressão para carcinoma espinocelular límbico com invasão da esclera e das estruturas do seio camerular. Estudos observaram até 4% de metástases para a glândula parótida e nódulos cervicais linfáticos e parece ser ainda menos comum metástase à distância.

A recidiva pode surgir muitos anos após a ressecção do tumor, podendo variar de um mês até onze anos. O seguimento dos pacientes com NIC deve ser criterioso, devendo-se fazer, pelo menos um acompanhamento anual por toda a vida já que são lesões frequentes em nosso meio, potencialmente graves e com possibilidade de recidiva. Este estudo procura estimular o desenvolvimento de novos estudos que investiguem o momento ideal e a dosagem ideal para uso de MMC em casos de NIC, assim como sua eficácia terapêutica e complicações a longo prazo.

CONCLUSÃO

Os resultados desse estudo mostraram que o uso tópico de MMC a 0,02% associada ao recobrimentos conjuntival ou membrana amniótica mostrou-se, em um primeiro momento, seguro e eficaz para tratamento de NIC nas modalidades terapêuticas apresentadas, demonstrando abordagens distintas para tratamento de tal doença ocular.

REFERÊNCIAS

1. Grossniklaus HE, Green WR, Luckenbach M, Chan CC. Conjunctival lesions in adults. A clinical and histopathologic review. *Cornea*. 1987;6(2):78-116.
2. Slamovits T. Basic and clinical science course: section 8; 1996-1997. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1996. p.275-8.
3. Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma an dysplasia of the conjunctiva and cornea; an analysis of 101 cases. *Ophthalmology*. 2012;119(2):233-40.
4. Klintworth GK, Cummings TJ. Normal eye and ocular adnexia in Mills, SE. *Histology for pathologists*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 347-70.
5. Lee GA, Hirst LW. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in Metropolitan Brisbane. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:525-7.
6. Pizzarello LD, Jakobiec FA. Bowen's disease of the conjunctiva. In: Jakobiec FA, editors. *Ocular and adnexal tumors*. Birmingham: Aesculapius; 1978. p.553-71.

7. Pizzarello LD, Jakobiec FA. Bowen's disease of the conjunctiva. In: Jakobiec FA, editors. *Ocular and adnexal tumors*. Birmingham: Aesculapius;1978. p.553-71.
8. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(6):429-50
09. Giaconi JA, Karp CL. Current treatment options for conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia. *Ocul Surface*. 2003;2(2):66-73.
10. Newton R, Ferlay J, Reeves G, Beral V, Parkin DM. Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of squamous-cell carcinoma of the eye. *Lancet*. 1996;347(9013):1450-1.
11. Lee GA, Williams G, Hirst LW, Green AC. Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. *Ophthalmology*. 1994;101(2):360-4.
12. Smith JR, Kitchen VS, Botcherby M, Hepburn M, Wells C, Gor D, et al. Is HIV infection associated with an increase in the prevalence of cervical neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol*. 1993;100(2):149-53.
13. Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, Feingold AR, Schreiber K, Munk G, et al. High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(2):392-400.
14. Cha SB, Gonzaga R, Rigueiro M. Biópsia excisional associada a crioterapia e ceratectomia superficial com etanol no tratamento de neoplasias epiteliais malignas da conjuntiva ocular. *Arq Bras Oftalmol*. 1997;60(5):463-7.
15. Serapião M, Soares AS, Mascaro VLDM, Araújo MEXS. Tratamento das neoplasias intraepiteliais de limbo. *Rev Bras Oftalmol*. 1999;58(11):839-43.
16. 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(3):485-92.
17. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:808-15.
18. Karcioğlu ZA, Wagoner MD. Demographics, etiology, and behavior of conjunctival squamous cell carcinoma in the 21st century. *Ophthalmology* 2009;116(11):2045- 6.
19. Oellers P, Karp CL, Sheth A, Kao AA, Abdelaziz A, Matthews JL, Dubovy SR, Galor A. Prevalence, treatment, and outcomes of coexistent ocular surface squamous neoplasia and pterygium. *Ophthalmology*. 2013;120(3):445-50.
20. Akpek EK, Ertoy D, Kalayci D, Hasipiri H. Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea*. 1999;18(1):59-62.
21. Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, et al. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology*. 2012;119(10):1974-81.
22. Heigle TJ, Stulting RD, Palay DA. Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Am J Ophthalmol*. 1997;124(3):397-99.
23. Lee SB, Li DQ, Tan DH, Meller DC, Tseng SC. Suppression of TGF-beta signaling in both normal conjunctival fibroblasts and pterygial body fibroblasts by amniotic membrane. *Curr Eye Res*. 2000;20(4):325-34.
24. Espana EM, Prabhasawat P, Grueterich M, Solomon A, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for reconstruction after excision of large ocular surface neoplasias. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(6):640-5.
25. Tseng SC, Sun TT. Stem cells: ocular surface maintenance In: Brightbill FS, editor. *Corneal surgery: theory, technique and tissue*. 3rd ed. St Louis: Mosby; c1999. p.9-18.
26. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(3):235-40. [Links]
27. Tseng SC, Di Pascuale MA, Liu DT, Gao YY, Baradaran-Rafii A. Intraoperative mitomycin C and amniotic membrane transplantation for fornix reconstruction in severe cicatricial ocular surface diseases. *Ophthalmology*. 2005;112(5):896-903.
28. Werschnik C, Lommatzsch PK. Long-term follow-up of patients with conjunctival melanoma. *Am J Clin Oncol*. 2002;25(3):248-55.
29. Molgó Novell M, Salomone Bustamante C, Silva Parada P, González Bombardiere S, Flores Pérez JC. Melanoma conjuntival: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Med Cután Ibero Lat Am*. 2006;34(2):71-6.
30. Missotten GS, Keijser S, De Keizer RJ, De Wolff-Rouendaal D. Conjunctival melanoma in the Netherlands: a nationwide study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1):75-82.

Autor correspondente:

Luana Miranda Campos

E-mail: luanacampos1902@gmail.com