

Oküler Yüzey Neoplazilerinde Mitomisin C Kullanımına Bağlı Komplikasyonlar

Complications Associated with Mitomycin C Use in Ocular Surface Neoplasia

Dr. Şeyda ATABAY YILDIZ,^a
Dr. Şeyda KARADENİZ UĞURLU^a

^a2. Göz Hastalıkları Kliniği,
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 04.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 11.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Şeyda ATABAY YILDIZ
İzmir Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi
2. Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
seydaatabay@hotmail.com

ÖZET Amaç: Oküler yüzey neoplazili hastalarda topikal mitomisin C kullanımına bağlı komplikasyonları değerlendirmek. **Gereç ve Yöntemler:** Konjonktivanın intraepitelyal neoplazisi veya yassı hücreli karsinoması tanısı ile takip edilen ve topikal mitomisin C tedavisi uygulanan 15 olgunun 15 gözü dâhil edildi. Topikal kemoterapi lezyonun geniş olduğu, skleral invazyon gösteren veya patolojide sınırların salimliğinin gösterilemediği olgular ve nüks olgularda %0.04'lik mitomisin C günde 4 defa 1 damla olarak uygulandı. Yoğun epitel defekti gelişimi halinde tedaviye ara verilip, düzelmesini takiben devam edildi. Lakrimal drenaj sistemi yakınmaları gelişen hastalara lakrimal sistem lavajı, floresein kaybolma testi ve/veya lakrimal sintigrafi uygulandı. **Bulgular:** Onbeş olgunun 5 (%33.3)'inde hiçbir komplikasyonla karşılaşılmadı. Epitel defekti 8 (%53) hastada görüldü ve en sık olarak karşılaşılan tedavi komplikasyonu idi. Üç (%20) hastada tedaviden yaklaşık 4 hafta sonrasında epifora gelişti. Puntum stenozu gelişen ve sulanma şikâyeti olan bir hastaya puntum dilatasyonu ve lavaj yapıldıktan sonra şikâyetleri kayboldu. Diğer bir hastada lavaj esnasında inferior kanalikül seviyesinden tüm sıvının geriye geldiği gözlemlendi. Sondalama esnasında iki adet farklı membranöz yapıdan geçilerek açılma sağlandı ve hastanın sulanma yakınması geriledi. Başka bir hastada ise tedaviden 2 ay sonra ortak kanaliküde tıkanıklık saptandı. Hastanın sulanma şikâyetlerinin hafif olması ve hastanın kanalikül tıkanıklığına yönelik bir girişimi kabul etmemesi nedeni ile ek bir yaklaşımda bulunulmadı. **Sonuç:** Konjonktivanın epitelyal tümörlerinin tedavisinde topikal mitomisin C kullanımı basit girişimlerle tedavi edilebilen, nadir ve hafif komplikasyonlara yol açan bir yaklaşımdır.

Anahtar Kelimeler: Antineoplastik tedavi, komplikasyon, konjonktiva, lakrimal sistem tıkanıklığı

ABSTRACT Objective: To determine the complications associated with mitomycin C in the treatment of ocular surface neoplasia. **Material and Methods:** Fifteen eyes of fifteen patients diagnosed with either conjunctival intraepithelial neoplasia or squamous cell carcinoma treated with mitomycin C were taken into consideration. Patients with large lesions, with lesions showing scleral invasion, with lesions without identifiable tumor free border on pathologic examination and those with recurrence were treated with 0.04% topical mitomycin C chemotherapy four times a day. When extensive epithelial defect developed, treatment was stopped; with recovery, the treatment continued. Lacrimal system irrigation, flourescein clearance test and/or lacrimal scintigraphy were performed on patients complaining of lacrimal drainage system complaints. **Results:** Five of the 15 (33.3%) patients developed no complications. Epithelial defect was noticed in 8 (53%) patients and it was the most common complication. Three (20%) patients developed epiphora approximately after 4 weeks of topical mitomycin C. One patient developed punctum stenosis and, the complaints disappeared after punctum dilatation and irrigation. In another patient, regurgitation of irrigation solution was noticed at the level of inferior canaliculus. During probing, two membranous structures were opened and the patient's complaint disappeared. Common canalicular obstruction was noticed in another patient 2 months after the treatment. No treatment was instituted as the patient's epiphora was mild and she refused to receive any treatment. **Conclusion:** Topical mitomycin C treatment for conjunctival epithelial tumors leads to few, mild complications that could be managed with simple procedures.

Key Words: Antineoplastic agents, complications, conjunctiva, lacrimal system obstruction

Oftalmolojide antineoplastik ajanlar pterji-um rekürrensini önlemede ve glokom cerrahilerinde ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında kullanmıştır.¹⁻³ Topikal antineoplastikler son yıllarda konjonktiva neoplazilerinin tedavisinde gittikçe artan sıklıkta kullanılmaktadır.⁴ Mitomisin C (MMC) *Streptomyces caespitosus*'dan elde edilen DNA alkilleyici kemoterapötik bir ajandır.⁵ Primer tümörlerde ve nükslerin tedavisinde ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında kullanımı tariflenmiştir.¹ Konjonktivanın intraepitelyal neoplazi (İEN) tedavisinde MMC'yi ilk uygulayan 1994 yılında Frucht-Pery ve ark. olmuştur.^{6,7} Ayrıca atipili primer akkiz melanoma ve konjonktiva malign melanomu tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir.⁸⁻¹⁰ Altı saat kadranından küçük tümörlerde kozmetik problem oluşturmaması ve düşük nüks oranları nedeni ile cerrahiye alternatif oluşturabileceği söylenmektedir.¹¹ Büyük tümörlerde cerrahi öncesi tümör hacmini azaltmada da etkilidir.

Sistemik kullanımı toksisitesi ve hızlı hepatik metabolizma nedeni ile sınırlıdır.¹² Kullanım süresi arttıkça yan etkilerin arttığı ve hasta toleransının azaldığı görülmüştür. Topikal MMC tedavisi sonrasında korneal komplikasyonların sık olduğu bildirilmektedir.⁷ Karşılaşılan diğer bir komplikasyon nazolakrimal sistemin değişik düzeylerinde tıkanıklık oluşmasıdır. Tıkanıklık sıklıkla punktum ve kanalikül düzeyindedir.^{8,13-15} Nadir olarak daha alt yollarda da görülebilmektedir. Bu çalışmada topikal MMC tedavisi uygulanan konjonktiva İEN ve yassı hücreli karsinoma (YHK) tanılı 15 hastada karşılaşılan komplikasyonların sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Oküloplastisi biriminde konjonktivanın İEN veya YHK tanısı ile takip edilen ve topikal MMC tedavisi uygulanan 15 olgunun 15 gözü dâhil edildi.

Topikal kemoterapi lezyonun geniş olduğu, skleral invazyon gösteren veya patolojide sınırların salimliğinin gösterilemediği olgular ve nüks olgularda uygulandı. Bölgesel uygulamada lezyon ek-

ze edildikten sonra 0.3 mg/mL'lik MMC emdirilmiş sponçlar ilgili bölgede 3 dakika bekletildi. Daha sonra serum fizyolojik ile irrije edildi. Topikal uygulama ise %0.04'lük MMC günde 4 defa 1 damla olarak uygulandı. Tedavi 7 gün devam edilip 7 gün ara verilen (prezervansız suni göz yaşı damlası eşliğinde) sikluslar olarak düzenlendi. Haftalık kontrollerle 2-7 kür arasında değişen siklus şeklinde uygulandı. Yoğun epitel defekti gelişimi halinde tedaviye ara verilip, düzelmesini takiben devam edildi. Lakrimal drenaj sistemi yakınmaları gelişen hastalara floresein kaybolma testi ve/veya lakrimal sintigrafi ve lakrimal sistem lavajı uygulandı.

Olgular ameliyat ve diğer tedavi uygulamaları sonucunda önce haftalık ardından uygun aralıklarla yakından takip edildi.

BULGULAR

OLGULARIN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya 15 olgunun 15 gözü dâhil edildi. Onbeş lezyonun 7 (%46.7)'si İEN, 6 (%40)'sı primer YHK, 2 (%13.3)'si nüks YHK hücre tipindeydi. Olguların 12'si kadın, 3'ü erkekti. Olguların yaş ortalaması 66 (sınırlar; 25-89) yıl idi.

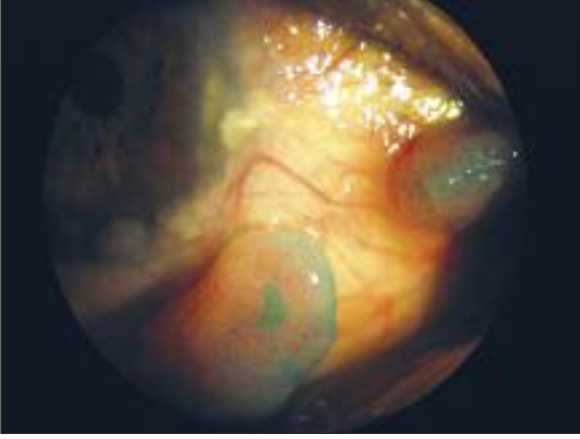
Hastalarda 8 (%53.3) olguda nazal limbus, 5 (%33.3) olguda temporal limbus, 1 (%6.7) olguda alt limbus ve 1 olguda (%6.7) üst limbus esas yerleşim alanıydı.

TEDAVİ YÖNTEMLERİ

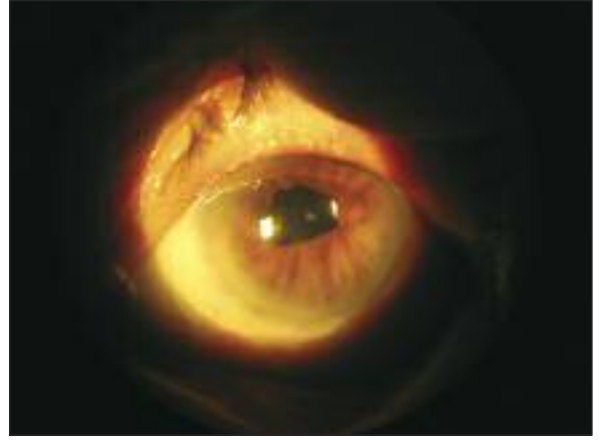
İEN tanısıyla eksizyonel biyopsi ve kriyoterapi uygulanan 5 hasta ile dış merkezlerde eksizyon sonrası İEN tanısı alan ve cerrahi sınırların belli olmadığı 2 hastaya ameliyat sonrasında topikal MMC tedavisi verildi (Resim 1).

Lezyonun genişliğinin fazla olduğu ve korneal tutulum gösteren YHK tanılı bir olguya lezyon eksize edildikten sonra 0.3 mg/mL'lik intraoperatif olarak MMC uygulandı. Skleral tutulum izlenen üç olguya sklerektomi ve ameliyat sonrasında 3 kür MMC uygulandı (Resim 2).

Lezyonun geniş korneal tutulum göstermesi nedeni ile eksizyonun mümkün olmadığı bir YHK olgusuna 3 kür şeklinde MMC tedavisi uygulandı. Kitle eksizyonu dış merkezlerde yapıldıktan son-



RESİM 1: Sağ resimde eksizyon öncesi lissamin yeşili ile lezyonun boyanması ve epitel tutulum alanları izleniyor. Sol resimde; eksizyonel biyopsi, kriyoterapi ve topikal MMC tedavisinden 11 ay sonraki ön segment fotoğrafı izleniyor.



RESİM 2: Sağda: YHK hastasının kitle eksizyonu ve amniyon membran transplantasyonu sonrası 1. haftadaki fotoğrafı; santralde adacık şeklinde epitelyal tutulum izleniyor (ok ile gösterilen). Solda: Aynı hastanın 3 kür MMC tedavisi sonrası epitel tutulumunun gerilediği gösteren ön segment fotoğrafı izleniyor.

ra nüks gelişmesi üzerine kliniğimize gönderilen bir hastaya ise 3 kür MMC tedavisi uygulandı. Nüks lezyon geliştiren YHK olgusuna eksizyonel biyopsi, kriyoterapi ve 7 kür MMC tedavisi uygulanırken, epitelyal nüks olarak değerlendirilen diğer YHK nüks olgusuna ise 2 kür MMC tedavisi uygulandı.

Ortalama izlem süresi tüm hastalarda 20.1 (sınırlar; 5-60) ay idi.

TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

Onbeş olgunun 5'inde (%33.3) hiçbir komplikasyonla karşılaşılmadı (Tablo 1). Epitel defekti 8 (%53) hastada görüldü ve en sık olarak karşılaşılan

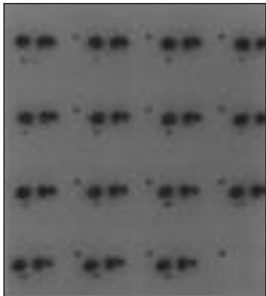
Komplikasyonlar	n	%
Epitel defekti	7	46.6
Epitel defekti +Kanalikül tıkanıklığı	1	6.6
Punktum stenozu	2	11.1
Yok	5	33.3
Toplam	15	100

tedavi komplikasyonu idi. Epitel defektleri genelde 2. kür MMC tedavisi esnasında gözlendi. Topikal kemoterapi kesilip 1 hafta suni göz yaşı damlası 4 x

1 kullanarak tüm epitel defekti gelişen olgularda gerileme kaydedildi.

MMC tedavisi sonrasında 3 (%20) hastada tedaviden yaklaşık 1 ay sonrasında epifora gelişti. Tüm hastalarda floresein kaybolma zamanında artış izlendi. MMC tedavisi öncesinde bir hastaya dakriosintigrafi yapıldı ve MMC tedavisi sonrasında yapılan dakriosintigrafi ile karşılaştırıldığında tedavi alan göz tarafında drenajda gecikme saptandı. Tedavi kesilmesini takiben 2. ayda sulanma şikâyetinin devam etmesi üzerine yapılan lavajın kapalı olduğu görüldü. Tekrarlanan sintigrafisinde tedavi uygulanan göz tarafında drenajın olmadığı görüldü (Şekil 1). Lakrimal kanal tıkanıklığının ortak kanalikül düzeyinde olduğu düşünüldü. Hastanın sulanma şikâyetlerinin hafif olması ve hastanın kanalikül tıkanıklığına yönelik bir girişimi kabul etmemesi nedeni ile ek bir yaklaşımda bulunulmadı.

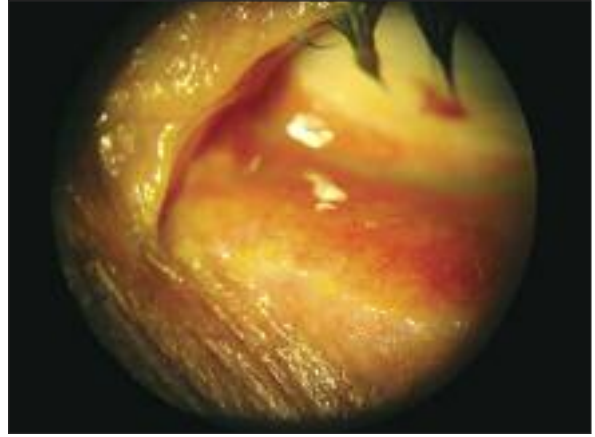
Diğer bir hastada MMC tedavisi sonrasında sulanma şikâyeti gelişmesi üzerine yapılan dakriosintigrafide buruna drenaj olmadığı görüldü. Alt punktum stenoze iken, üst punktum açık olarak izlendi (Resim 3). Hastaya yapılan sondalama inferior kanalikül seviyesinde 2 adet membran geçilerek lavaj tamamlandı. Yapılan lavaj ile membranların açılması sonrasında hastanın sulanma şikâyeti geriledi. İnce membran ve punktum stenozu gelişen, sulanma şikâyeti olan üçüncü bir hastaya punktum dilatasyonu ve lavaj yapıldıktan sonra şikâyetleri kayboldu.



ŞEKİL 1: İntraepitelyal neoplazi hastasının dakriosintigrafisi.

(soldaki resim) MMC kullanımı sonrası çekilen sintigrafisi. Çekim kalitesi çok iyi olmakla birlikte sağda buruna pasaj olmadığı izleniyor.

(sağdaki resim) MMC tedavisi kesildikten sonra çekilen sintigrafisi. Sağda nasolakrimal kanal düzeyinde tıkanıklığın devam etmekte olduğu görülüyor.



RESİM 3: İntraepitelyal neoplazi hastasının 2 kür MMC tedavisi sonrasında punktum stenozu izleniyor.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Oküler yüzey neoplazilerinin tedavisinde cerrahi eksizyon, lameller keratektomi, sklerektomi, kriyoterapi, antineoplastik ajan kullanımı gibi çeşitli tedavi modaliteleri rapor edilmiştir.¹ Kemoterapötik ajanlar cerrahinin komplikasyonlarının ve tümör rekürrensini azaltılmasında kullanılmaya başlanan diğer tedavi yöntemleridir.⁷ Çalışmamıza konjonktivanın İEN ve YHK tanısı alan topikal MMC tedavisi uygun 15 olgu dâhil edilmiştir. Olguların %46.7'sini İEN, %40'ını YHK ve %13.3'ünü nüks YHK oluşturmuştur.

Frucht-Pery ve ark. topikal MMC'yi %0.02 ve %0.04 oranlarında 4 hafta boyunca günde 4 defa olacak şekilde kullanmışlardır.⁷ Bazı araştırmacılar tedavinin yan etkilerinden sakınmak için 1-2 tedavi haftasından sonra birkaç hafta ilaçsız dönemle takip etmeyi savunmaktadırlar.⁷ Pinnita ve ark. bir çalışmalarında %0.002'lik topikal MMC damlayı aralıksız olarak ortalama 5.4 hafta primer ve nüks tümörlerin tedavisinde kullanmış ve yüksek dozlarda elde edilen etkilere ulaştıklarını, bu yöntemin yüksek doz uygulanan aralıklı tedaviye alternatif oluşturabileceğini rapor etmişlerdir.¹⁶ Ayrıca kitle eksizyonundan sonra intraoperatif MMC uygulaması hastaların ileri yaş grubunda olması ve topikal MMC uygulamasının yakın takipler gerektirmesi nedeni ile topikal tedaviye alternatif olabileceği bildirilmektedir.¹⁷ Biz çalışmamızda %0.04 dozunda-

ki MMC damlayı günde 4 defa birer damla olacak şekilde kullandık. Bir haftalık tedavi süresini takiben bir hafta prezarvan madde içermeyen suni göz yaşı kullanımı uygulandı. Lezyonun genişliğinin fazla olduğu ve korneal tutulum gösteren bir olguya lezyon eksize edildikten sonra 0.3 mg/mL'lik intraperatif olarak MMC uygulandı.

Topikal kemoterapi uygulanan hastalarda sık görülen yan etkiler batma, sulanma, blefarospazm, konjonktival hiperemi ve punktat epitelyal keratopattir. Daha az rastlanılan yan etkiler limbal kök hücre hasarı, katarakt, dermatit ve diskiform keratittir.^{8,11,14,18} Pinnita ve ark., çalışmalarında %0.002'lik topikal MMC kullanımında yan etkilerin daha az olduğunu savunmuşlardır.¹⁶ Matthew ve Wilson, hastalarında %0.02'lik MMC damlayı aralıksız 10-22 gün kullanmışlar ve benzer yan etkiler ile karşılaşmışlardır.¹² Biz hastalarımızda en sık olarak batma şikâyeti ile karşılaştık. Bunun sebebini punktatt epitelyal keratopati olarak saptadık ve birkaç hafta MMC tedavisine ara verilerek ve prezervansız suni göz yaşı damlaları kullanarak keratopati de gerileme sağladık.

Tanımlanan yan etkilerden bir diğeri de nazolakrimal sistem üzerinedir. Yapılan çalışmalarda topikal MMC tedavisinden yaklaşık 1 ay sonra toksoallerjik bir reaksiyonla alt kanalikülde stenoz geliştiği gösterilmiştir.^{13,14} Topikal MMC uygulamasını takiben nazolakrimal sistemde fibrozis, stenoz ve epiforaya neden olan inflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni MMC'nin proliferasyonu önlemesi ve fibroblast sentezini artırması şeklinde açıklanmıştır.^{13,19} Kopp ve ark. konjonktival neoplazi nedeni ile topikal %0.04'lük MMC tedavisi uyguladıkları 14 hastanın 9'unda tedaviden 1 ay sonra epifora ile karşılaştıklarını ve bu hastalardan 3'ünde punktum stenozu izlendiği bildirmişlerdir.¹³ Billing ve ark., topikal MMC tedavisinden 1 ay sonra epifora gelişen bir hastada punktall-kanaliküler stenoz geliştiğini gözlemlemişlerdir.¹⁴ Yüz oküler yüzey kanserli göz üzerinde yapılan bir çalışmada punktum stenozuna bağlı epifora %12 oranında görülürken, %2 hastada na-

zolakrimal kanalın daha alt kısımlarında tıkanıklık nedeni ile inatçı epifora ile karşılaşmışlardır.⁸ Çalışmamızda MMC tedavisi sonrasında 3 (%20) hastada tedaviden yaklaşık 1 ay sonra epifora gelişti. Punktum stenozu gelişen ve sulanma şikâyeti olan bir hastaya punktum dilatasyonu ve lavaj yapıldıktan sonra şikâyetleri kayboldu. Diğeri bir hastada inferior kanalikül seviyesinde 2 adet membran izlendi. Sondalama ile membranlarda açılma sağlandı ve hastanın sulanma yakınması geriledi. Başka bir hastada ise tedaviden 2 ay sonra ortak kanalikülde tıkanıklık saptandı. Hastanın sulanma şikâyetlerinin hafif olması ve hastanın kanalikül tıkanıklığına yönelik bir girişimi kabul etmemesi nedeni ile ek bir yaklaşımda bulunulmadı.

Bazı yazarlar topikal MMC uygulamasının lakrimal sisteme olan etkilerinden korunmak için punktum tıkaçları uygulanmasını önermişlerdir.^{13,14} Ancak literatürde punktum tıkaçı kullanımı ile bu yan etkilerin azaldığını gösteren veri izlenmemiştir. Bu çalışmada topikal MMC tedavisi uyguladığımız hastaların %20'sinde epifora ile karşılaşmış, basit sondalama ve lavaj ile olguların 2/3'ünde yakınmalarının gerilediği görülmüştür. Bu sonuçlar nazolakrimal sistem üzerine gelişebilecek problemlerin önlenmesi amacıyla MMC uygulanması öncesinde punktum tıkaçı kullanımının teorik olarak avantajlı görülmele birlikte rutin kullanımda gerekli olmayabileceğine işaret etmektedir.

Konjonktiva epitelyal tümörlerinin MMC ile tedavisinde komplikasyonlarının incelendiği bu çalışmada en sık görülen komplikasyon olarak epitel defekti saptanmıştır. Az rastlanan diğeri bir yan etkisi ise kanaliküler sistemin değişik düzeylerinde tıkanıklık olarak görülmüştür. Uyguladığımız MMC tedavi prosedürü konjonktiva epitelyal tümörlerin tedavisinde etkili olurken ciddi komplikasyonlarla karşılaşmamıştır. Günümüzde oküler yüzey neoplazilerinin tedavisinde etkin bir yeri olan MMC kullanımının yan etkilerde bağımsız olmadığı, ancak aralıklı uygulama ve uygun tedavi yaklaşımlarıyla ciddi soruna yol açmadan çözümlenebilecek nitelikte oldukları görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Prabhasawat P, Tarinvorakup P, Tesavibul N, Uiprasertkul M, Kosirukvongs P, Booranapong W, et al. Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea* 2005;24(4):443-8.
2. Hayasaka S, Noda S, Yamamoto Y, Setogawa T. Postoperative instillation of mitomycin C in the treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmic Surg* 1989;20(8):580-3.
3. Chen CW, Huang HT, Bair JS, Lee CC. Trabeculectomy with simultaneous topical application of mitomycin-C in refractory glaucoma. *J Ocul Pharmacol* 1990;6(3):175-82.
4. Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986;93(2):176-83.
5. McKelvie PA, Daniell M. Impression cytology following mitomycin C therapy for ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2001;85(9):1115-9.
6. Rozenman Y, Frucht-Pery J. Treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia with topical drops of mitomycin C. *Cornea* 2000;19(1):1-6.
7. Frucht-Pery J, Rozenman Y. Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1994;117(2):164-8.
8. Khong JJ, Muecke J. Complications of mitomycin C therapy in 100 eyes with ocular surface neoplasia. *Br J Ophthalmol* 2006;90(7):819-22.
9. Finger PT, Czechowska G, Liarikos S. Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. *Br J Ophthalmol* 1998;82(5):476-9.
10. Shields CL, Naseripour M, Shields JA, Eagle RC Jr. Topical mitomycin-C for pagetoid invasion of the conjunctiva by eyelid sebaceous gland carcinoma. *Ophthalmology* 2002;109(11):2129-33.
11. Shields CL, Naseripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002;133(5):601-6.
12. Wilson MW, Hungerford JL, George SM, Madreperla SA. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997;124(3):303-11.
13. Kopp ED, Seregard S. Epiphora as a side effect of topical mitomycin C. *Br J Ophthalmol* 2004;88(11):1422-4.
14. Billing K, Karagiannis A, Selva D. Punctal-canalicular stenosis associated with mitomycin-C for corneal epithelial dysplasia. *Am J Ophthalmol* 2003;136(4):746-7.
15. Daniell M, Maini R, Tole D. Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30(2):94-8.
16. Frucht-Pery J, Sugar J, Baum J, Sutphin JE, Pe'er J, Savir H, et al. Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* 1997;104(12):2085-93.
17. Clear AS, Chirambo MC, Hutt MS. Solar keratosis, pterygium, and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in Malawi. *Br J Ophthalmol* 1979;63(2):102-9.
18. Kobayashi A, Yoshita T, Uchiyama K, Shirao Y, Kitagawa K, Fujisawa A, et al. Successful management of conjunctival intraepithelial neoplasia by interferon alpha-2b. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46(2):215-7.
19. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol* 1997;123(3):303-12.