



Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Clínica Universitária de Oftalmologia

2015/2016

Carcinoma de Células Escamosas da Conjuntiva: Caso Clínico

Manuel Ricardo Ribeiro Gavina de Matos, nº12709

Orientadora: Dr.^a Maria Leonor da Costa Duarte de Almeida

Coordenador da Unidade: Prof. Doutor Manuel Eduardo Teixeira Monteiro
Grillo

Resumo

Introdução: O espectro de alterações neoplásicas da conjuntiva é variado, sendo os tumores de origem epitelial dos mais comuns atualmente. Dentro destes tumores destaca-se o conjunto de alterações denominado ocular surface squamous cell carcinoma (OSSN), que se inicia com as denominadas lesões pré-cancerosas, displasia e carcinoma *in situ*, entidades conhecidas como conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN), sendo que quando estas rompem a membrana basal e adquirem potencial invasivo e metastático surge o carcinoma de células escamosas invasivo da conjuntiva.

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo o estudo do carcinoma de células escamosas e dos fatores de risco associados ao seu desenvolvimento através da análise de um caso clínico de um homem de raça negra com lesões neoplásicas conjuntivais recorrentes.

Caso Clínico: Doente de 61 anos, sexo masculino, raça africana, com antecedentes pessoais de SIDA e exposição solar marcada. Em 2010 foi diagnosticado com CCE *in situ* da conjuntiva no OE, excisado em Janeiro de 2010 com recorrência passados 3 meses e nova excisão.

Foi referenciado para o HSM no final de 2013 por CCE invasivo da orbita esquerda com origem na conjuntiva do OE (T4N0M0) tendo feito RT. Na primeira consulta no HSM foi detetado novo CCE *in situ*, agora no OD para o qual realizou quimioterapia tópica com Mitomicina seguido de excisão cirúrgica, com aparente resolução.

Em 2014 surgem no OD lesões compatíveis com displasia de alto grau, que foram excisadas totalmente.

Conclusões: A infeção por HIV e exposição solar marcada estão entre os fatores de risco mais importantes para a OSSN, sendo que doentes HIV+ apresentam rápida progressão da doença, uma taxa de recorrências maior e uma pior resposta ao tratamento. Estes doentes devem portanto ser seguidos atentamente já que deteção precoce destas recorrências permitem atuação rápida com bons prognósticos. O tratamento da OSSN assenta principalmente na excisão cirúrgica das lesões, podendo ser associada a outras terapias adjuvantes.

Abstract

Introduction: The spectrum of neoplastic changes of the conjunctiva is broad, with tumors of epithelial origin being among the most common. Within these tumors we highlight the so-called surface squamous cell carcinoma (OSSN), which begins with the pre-cancerous lesions, dysplasia and carcinoma in situ, entities together known as conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN), that can later break through the basement membrane and acquire invasive and metastatic potential originating the invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva.

Purpose: This paper's main purpose is the study of squamous cell carcinoma and risk factors associated with its development, through the analysis of a case report of a black man with recurrent conjunctival neoplastic lesions.

Case report: African man, 61 years-old, history of AIDS and high sun exposure. In 2010 was diagnosed with SCC in situ of the conjunctiva in the LE, excised in January 2010 with recurrence after 3 months and new excision. He was referred to Santa Maria Hospital in the end of 2013 because of an invasive SCC of the left orbit with origin in conjunctiva of the LE (T4N0M0) having made RT. During the first observation in SMH a new SCC in situ was detected in the RE which was treated with topical chemotherapy with mitomycin followed by surgical excision, with apparent resolution. In 2014 a high grade dysplasia is detected in the RE and completely excised.

Conclusions: HIV infection and sunlight exposure are among the most important risk factors for OSSN, and HIV+ patients exhibit rapid progression of disease, a greater rate of relapse and a poor response to treatment. These patient should be monitored closely, since early detection of these recurrences allow for a quick response with good prognosis. Treatment of OSSN is composed mainly of surgical excision of the lesions, which can be associated with other adjuvant therapies.

Introdução

A conjuntiva é uma membrana mucosa transparente e fina que se estende desde o limbo esclero-corneal, localizado na margem periférica da córnea atravessando a esclera (conjuntiva bulbar), e cobre a superfície interna das pálpebras (conjuntiva palpebral). Consiste num epitélio colunar estratificado contendo numerosas células caliciais e reside numa lâmina própria composta por tecido conjuntivo laxo. [1] [3]

Os tumores da conjuntiva são das neoplasias mais frequentes do olho e anexos e podem surgir em qualquer tipo de célula que constitui a conjuntiva sendo assim classificados segundo a sua origem em: epiteliais, melanocíticos, linfóides, glândulas anexas e secundários, e tecidos moles. Podem ainda ser classificados em benignos, malignos e lesões pré-cancerosas. Os tumores de origem epitelial e melanocítica são atualmente os mais comuns, sendo que os epiteliais correspondem entre 1/3 a metade dos tumores da conjuntiva. [2] [3]

Dentro dos tumores benignos incluem-se o papiloma escamoso, que podem ter etiologia viral (HPV), normalmente assintomático e sem sinais inflamatórios, e a hiperplasia pseudoepiteliomatosa ou pseudo-carcinomatosa, que resulta de uma proliferação e queratinização epitelial a partir de uma inflamação crónica, por exemplo na presença de uma pingüecula ou pterígon preexistente.

As lesões epiteliais pré-cancerosas como o nome indica são lesões que embora inicialmente sejam locais e não apresentem características malignas, podem eventualmente evoluir para lesões invasivas, principalmente para CCE. Estas dividem-se em duas categorias, queratose actínica e neoplasias intraepiteliais (conhecidas como CIN, conjunctival intraepithelial neoplasia). A CIN é composta por duas entidades, displasia e carcinoma *in situ*, que são lesões bastante frequentes dentro dos tumores da superfície ocular, com uma incidência de aproximadamente 2/100000 por ano. [4] [5]

A origem clínica da CIN é consequência das alterações histológicas que consistem no surgimento de uma hiperplasia epitelial de grau variável, na qual o epitélio da córnea é substituído por uma proliferação de células atípicas (displasia) que começa nas camadas basais, podendo afetar parte (displasia leve, moderada ou grave) ou a totalidade do epitélio (carcinoma *in situ*), sendo que no caso das células atípicas romperem a membrana basal e invadirem o tecido subconjuntival origina-se o carcinoma de células escamosas invasivo da conjuntiva. [3] [5]

A probabilidade deste tipo de lesões darem origem a um verdadeiro tumor maligno, com elevado grau de invasão e metastização é relativamente baixa, sendo que a extensão superficial e as recorrências são o maior problema associado. A CIN em conjunto com os carcinomas invasivos da conjuntiva formam uma entidade denominada de ocular surface squamous neoplasia (OSSN). [6]

Dentro das lesões epiteliais pré-cancerosas, a queratose actínica constitui lesões leucoplásicas e bem circunscritas que crescem lentamente, e geralmente sobre uma pinguécua ou pterigion,

podendo simular um carcinoma. Pode no entanto evoluir para CCE da conjuntiva, embora raro, e menos frequentemente que a CIN. [2]
[5]

Relativamente aos tumores epiteliais malignos, o mais prevalente é o carcinoma de células escamosas. Este corresponde ao estágio final do conjunto de alterações denominadas ocular surface squamous neoplasia (OSSN). É um tipo de neoplasia relativamente raro, no entanto é o tumor maligno mais comum da superfície ocular, variando a sua incidência entre 0.02 e 3.5/100.000 casos. Este tipo de tumor origina-se a partir de lesões pré-cancerosas, nomeadamente queratoses actínicas e neoplasias intraepiteliais, e surge quando um carcinoma *in situ* rompe a membrana basal e invade o tecido subconjuntivo, acedendo aos vasos linfáticos e adquirindo potencial metastático. [7]

Clinicamente o CCE da conjuntiva manifesta-se como irritação crónica com “red eye”, uma massa gelatinosa com relevo, e leucoplasia. Massas papilares surgem na região límbica sendo visíveis os vasos que irrigam o tumor (“feeder vessels”) [13]. Pode na sua evolução natural estender-se a toda a conjuntiva bulbar e invadir a órbita através do septo orbitário, ou a lamela esclero-corneal penetrando no globo ocular. Num estudo foi determinada uma percentagem de invasão intraocular de 2-15% de todos os casos [8] e invasão orbitária em 12-16% dos casos [9]. No entanto, o curso da maior parte dos tumores deste tipo é relativamente benigno sendo as metástases raras (aproximadamente 1%). [5]

Realça-se uma exceção, nos casos de doentes imunossuprimidos e HIV+ nos quais para além do risco aumentado de incidência destes

tumores, estes são geralmente mais agressivos e com maior potencial metastático.

Histologicamente, os CCE da conjuntiva são bem diferenciados com crescimento exofítico de células epiteliais, sendo que nos tumores mais avançados pode existir inflamação da substância própria (ou estroma da córnea) contendo ninhos de células atípicas com núcleos hiperplásicos e hipercromáticos, disqueratose (alteração da queratinização individual das células) pérolas córneas (coleções de células queratinizadas) e mitoses atípicas. [5]

Ainda dentro das neoplasias malignas epiteliais da conjuntiva, para além do CCE, existem também o carcinoma de células escamosas fusiformes (CCEF) e o carcinoma mucoepidermóide (CM). Estes são geralmente mais raros e mais agressivos do que o CCE, e têm características específicas. No CM verifica-se a presença de células secretoras de muco assim como zonas de adenocarcinoma. No CCEF destaca-se a presença de células fusiformes e a positividade para citoqueratinas nos estudos imunohistoquímicos. [5]

Este trabalho tem como objetivo estudar o CCE da conjuntiva através da análise de um caso clínico.

Caso Clínico

Doente de 61 anos, sexo masculino, raça africana, com antecedentes pessoais de SIDA (medicado com terapêutica antirretroviral) e exposição solar marcada.

Em 2010 no Hospital Agostinho Neto (Cabo Verde, Africa) onde residia foi diagnosticado com CCE da conjuntiva no olho esquerdo (OE), tendo sido excisado em Janeiro de 2010 com histologia positiva para CCE *in situ* com recorrência passados 3 meses e nova excisão em Maio de 2010.

Foi referenciado para o HSM no final de 2013 por CCE invasivo da orbita esquerda com origem na conjuntiva do OE (Figura 1) estagiado como T4N0M0, tendo sido feita RT (20y em 5 sessões) e proposta exenteração orbitária, recusada pelo doente.



Figura 1 CCE invasivo da orbita esquerda com ulceração tecidual, necrose e completa destruição do globo ocular esquerdo e cílios

Na primeira consulta no HSM em 2013 verificou-se ao nível do olho direito (OD) uma acuidade visual de 8/10, pressão intraocular de 15 mmHg, movimentos oculares e reflexo pupilar à luz mantidos.

A biomicroscopia do OD mostrou lesões conjuntivais (LC) bulbares perilímbricas suspeitas (Figura 2).

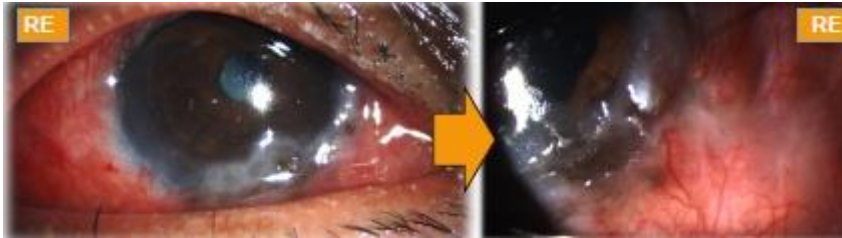


Figura 2 Lesões suspeitas da conjuntiva bulbar na região perilímbrica inferior e nasal do OD

Estas lesões foram excisadas para avaliação histológica que confirmaram suspeita de CCE *in situ* (Figura 3)

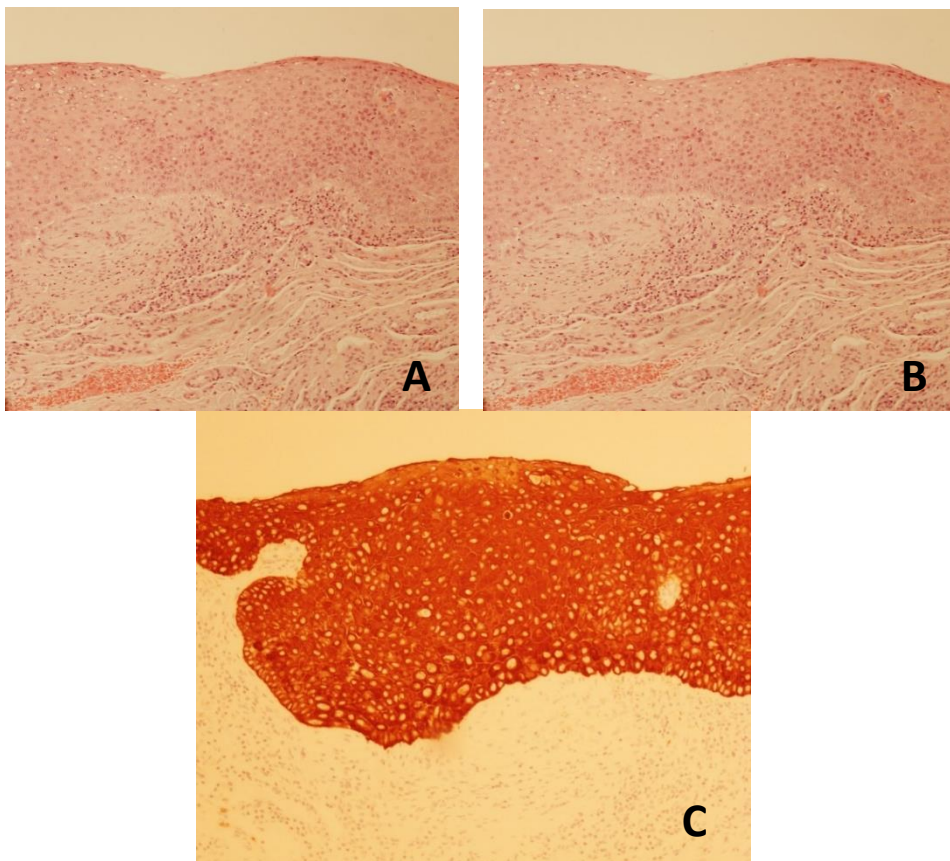


Figura 3 A: Histologia das LC mostra CCE *in situ* (100x) ; B: Histologia das LC revelou CCE exofítico com queratinização (x200) C: CK AE1/AE3 identifica a ausência de componente invasivo do tumor no exame histológico das LC do OD (IHC, x100)

Alguns dias depois do diagnóstico histológico das LC do OD o doente iniciou quimioterapia tópica com Mitomicina C (MMC) 0,04% qid em 2 ciclos de 15 dias num total de 30 dias. Esta terapêutica provocou a regressão completa das LC restantes após cirurgia, e o follow-up sistémico não revelou evidência de metástases (NOM0).

Em Junho de 2014 novas LC suspeitas foram detetadas no OD (Figura 4). Estas foram excisadas e avaliadas pela anatomia patológica que revelou excisão total das lesões que apresentavam displasia de alto grau, tendo excluído displasia da espessura total do epitélio e invasão estromal.

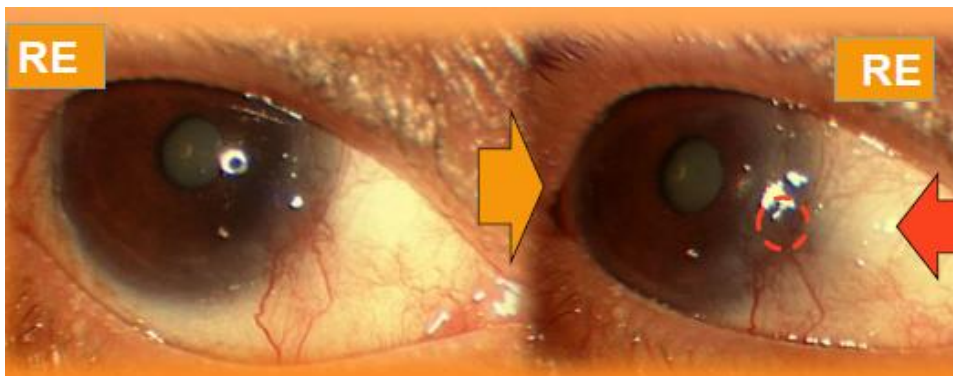


Figura 4 Junho de 2014- Novas lesões perilimbicas suspeitas surgem na região nasal da conjuntiva bulbar do OD

Follow-up: Seguido mensalmente na consulta de oftalmologia até agora sem evidência de novas lesões no OD. O CCE da orbita esquerda permanece estável após RT. [24]

Discussão

Existem vários fatores de risco conhecidos para a OSSN que podem contribuir para o aumento da incidência ou alteração da apresentação desta doença. Fatores como a exposição solar e infecção por HIV são globalmente aceitos, e outros foram em diversos estudos também associados a esta doença, como idade superior a 50 anos e infecção por HPV [12][17], tabagismo, sexo masculino e “idade avançada” [11], pinguécua, e ainda pó e trauma ocular embora para estes dois últimos não há evidência científica que apoie essas observações clínicas [10].

Os indivíduos infetados por HIV têm uma propensão aumentada para desenvolver casos de malignidade. Inclusive alguns tipos de tumores mais prevalentes nestes doentes tornaram-se conhecidos como doença definidora de SIDA, como o sarcoma de Kaposi ou o linfoma não-Hodgkin.

Os tumores nos doentes com VIH são caracterizados por início em fases mais precoces da vida, patologia atípica, comportamento clínico mais agressivo, e um estágio mais avançado na altura do diagnóstico. Estas características podem contribuir para um pior prognóstico com uma rápida progressão da doença, uma taxa de recorrências maior e uma pior resposta ao tratamento. [18]

A OSSN não é exceção à regra e nestes doentes ocorre numa fase mais precoce da vida (em média 17 anos mais novos [19]) e pode ser especialmente agressivo com pior prognóstico. A sua incidência é significativamente mais elevada em doentes imunossuprimidos,

incluindo aqueles com HIV e recetores de transplantes de órgãos sólidos. [20]

Em África a epidemia de HIV a partir dos anos 80 foi associada a um aumento drástico da incidência de neoplasia conjuntival. A associação do CCE ao HIV noutras regiões está menos bem estabelecida embora alguns estudos comprovem a mesma associação nos EUA também [21]. Embora com o aumento do HIV se acompanhou um aumento da OSSN, foi observado num estudo que não houve diferença na frequência de CIN entre doentes HIV-positivos e negativos [19]. Na literatura atual existe uma falta de estudos que relacionem as contagens de CD4 e a taxa de OSSN em pacientes HIV+ e HIV-. Com o aumento do número de infeções HIV que se tem vindo a observar nos últimos anos este tipo de estudos seriam uteis na determinação do papel da terapêutica antirretroviral na população afetada. [11]

No entanto, mesmo nos anos antes da epidemia do HIV já estava documentado que a OSSN era mais frequente em países africanos como o Uganda em comparação com a europa e EUA. Essa diferença foi associada a outro fator de risco importante para a OSSN, a incidência de luz solar. Está comprovado que a luz solar desempenha um papel importante na fisiopatologia da OSSN sendo que lesões nas regiões oculares mais expostas estão associadas a elastose solar e verificou-se a presença de mutações no gene p53 tipicamente induzidas por raios UV. O risco é proporcional ao grau de exposição solar e também está associado a história de cancro da pele. [10] A radiação UV continua a ser o fator de risco principal

e foi proposto que a infecção por HIV é um possível cofator carcinogénico. Investigação em infecções virais adicionais como possíveis fatores patogénicos e alterações nos genes supressores tumorais são necessárias. [19]

Relativamente a outros fatores associados destaca-se a infecção por HPV. Num estudo foram detetados vários tipos de HPV cutâneo em quase metade dos casos estudados de CCEC/displasia, sendo os mais frequentes HPV5 e 8. No entanto os autores concluem dizendo que este fator pode de facto intervir na etiologia da OSSN ou simplesmente resultar da imunossupressão em doentes HIV+, sendo necessária futura investigação nesta área. [12] Na literatura é também descrita uma maior prevalência de OSSN no sexo masculino [11] e em doentes com trauma ocular prévio [10], através de estudos observacionais.

Para o diagnóstico deste tipo de neoplasias a biópsia com estudo histopatológico é um passo essencial já que é muito difícil neste tipo de tumores distinguir clinicamente lesões benignas, pré-cancerosas e malignas, assim como os diferentes subtipos, sendo necessária a identificação da lesão de forma a efetuar uma terapêutica mais apropriada assim como realizar prognósticos, e programar o seguimento. [5]

No entanto, a avaliação clínica completa também se considera um importante passo na marcha diagnóstica do tumor uma vez que geralmente constitui a primeira abordagem à neoplasia. Deve ser realizada de forma a dar uma aproximação clínica ao diagnóstico o mais precisa possível, e deverá averiguar se a lesão é circunscrita

ou difusa, uni ou bilateral, se há suspeita de ser pré-cancerosa ou maligna, avaliar a extensão do tumor determinando a existência de invasão intraocular ou orbitária, realizar a palpação dos linfáticos regionais e caso for relevante, efetuar o estudo da extensão sistêmica nomeadamente se existem metástases noutros locais. [15]

Deve também ter-se em consideração a presença de fatores de risco associados, que nos alertam para doença maligna de comportamento mais agressivo tendo especial atenção a doentes provenientes de África devido à elevada prevalência de fatores de risco para OSSN já referidos. De notar que num estudo 54.5% dos doentes avaliados tiveram como primeira manifestação oftalmológica e sistêmica do HIV o OSSN. Sendo que um número significativo de doentes com esta manifestação ocular estavam bem sistemicamente e desconheciam ser portadores de HIV. [11]

Existem várias modalidades de tratamento para a OSSN, no entanto o tratamento mais universalmente aceite é a excisão cirúrgica.

Nos tumores circunscritos, límbicos ou da conjuntiva bulbar a terapêutica consiste principalmente na excisão completa (biopsia excisional) com margem de resseção de 3 a 5 mm (4mm segundo outro estudo [11]), que pode ser suficiente. Deve haver o cuidado de respeitar a membrana de Bowman uma vez que a sua excisão facilitaria a penetração intraocular de uma eventual recorrência. Esta pode ser realizada com crioterapia que juntamente com o

controle dos bordes da ressecção mediante biopsias intraoperatórias diminui as recorrências no caso de lesões pré-cancerosas e malignas. [16][11][6]

Nas lesões difusas e extensas ou nas que a ressecção completa é difícil deve-se realizar uma excisão mais abrangente possível, podendo, se necessário, realizar enxertos de mucosa conjuntival ou bucal autóloga e caso exista invasão intraocular está indicada a enucleação. Se houver invasão orbitária anterior está indicada exenteração orbitária anterior com conservação das pálpebras caso estejam livres de células tumorais. [16]

Para o tumor residual utilizam-se terapias adjuvantes como quimioterápicos tópicos ou braquiterapia local. CCE em estágio precoce podem ser abordados inicialmente com quimioterapia tópica adiando a cirurgia [11][14] Dentro dos quimioterápicos utilizados inclui-se mitomicina C, 5-Fluorouracilo e IFN α -2b. A utilização do interferão é relativamente recente e é utilizado por alguns grupos, principalmente na displasia epitelial e neoplasias da conjuntiva com baixo grau de malignidade, sendo que outros grupos reportaram resultados favoráveis com a sua utilização em doença avançada. [7] [22]

Outras modalidades terapêuticas em uso incluem vitamina A e laser Excimer, terapia fotodinâmica, terapia imune e transplante de membrana amniótica [23][7][25]

Os dados publicados acerca de recorrências após excisão cirúrgica de tumores avançados mostram grandes variações, entre 5 e 56% isto porque sendo o CCE da conjuntiva uma doença relativamente

rara, muitos estudos examinam misturas de CCE avançado e de baixo grau e ainda displasia conjuntival o que acarreta dados díspares. No entanto está estabelecido que as recorrências são mais comuns após excisão de tumores avançados quando comparado com excisão de tumores em estágio inicial. [7]

Os pacientes sujeitos a excisões cirúrgicas devem ser seguidos frequentemente em consulta de especialidade já que podem ocorrer recorrências mesmo após 5 anos. Detecção precoce destas recorrências permitem atuação rápida com bons prognósticos. [13]

Neste caso clínico verificou-se não só recorrência homolateral como o aparecimento de novas lesões tumorais, o que poderá sugerir alguma suscetibilidade individual associada a exposição a diversos fatores de risco, nomeadamente o HIV, e a origem Africana com os seus fatores inerentes de exposição solar marcada, e outros fatores como o sexo masculino e idade avançada. Este é portanto um doente de risco que deve ser seguido em consultas regulares.

Agradecimentos

O caso clínico utilizado para este trabalho de final de mestrado, pelo seu interesse científico, serviu de base a uma apresentação em forma de poster por parte do Dr. Ivo Gama no congresso da sociedade europeia de oftalmologia de 2015 em Vienna, Austria, trabalho este realizado com a participação e coorientação da Dr.^a Leonor de Almeida. Foi essencial para poder melhor explorar a realidade da OSSN, e por isso mesmo agradeço à Dr.^a Leonor de Almeida pela facultaçã dos dados assim como o apoio científico que me proporcionou, os quais permitiram a realização do presente trabalho final de mestrado.

Gostaria de agradecer também ao Professor Dr. Manuel Monteiro Grillo pela autorização ao acesso a um caso clinico do seu serviço.

Bibliografía

- [1] Ross, Michael H., and Wojciech Pawlina. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health, 2011.
- [2] Font RL, Croxatto O, Rao N. Tumors of the eye and ocularadnexa. Washington: American Registry of Pathology & Armed Forces Institute of Pathology. 2006; 1-40.
- [3] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004; 49: 3-24.
- [4] Grossniklaus HE. Basic and Clinical Science Course. Section 4. 2005-2006, Ophthalmic pathology and intraocular tumors. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2005; 332.
- [5] Saornil, M.a., E. Becerra, M.c. Méndez, and G. Blanco. "Tumores De La Conjuntiva." *Arch Soc Esp Oftalmol Archivos De La Sociedad Española De Oftalmología* 84.1 (2009)
- [6] Othman IS. Ocular surface tumors. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2009;2(1):3-14. doi:10.4103/0974-620X.48415.
- [7] Miller, C. V., A. Wolf, A. Klingenstein, C. Decker, A. Garip, A. Kampik, and C. Hintschich. "Clinical Outcome of Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva." *Eye* 28.8 (2014): 962-67.
- [8] Tunc, M., D. H. Char, B. Crawford, and T. Miller. "Intraepithelial and Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva: Analysis of 60 cases." *British Journal of Ophthalmology* 83.1 (1999): 98-103.
- [9] Erie, Jay C., R. Jean Campbell, and Thomas J. Liesegang. "Conjunctival and Corneal Intraepithelial and Invasive Neoplasia." *Ophthalmology* 93.2 (1986): 176-83.
- [10] Waddell, Keith, James Kwehangana, William T. Johnston, Sebastian Lucas, and Robert Newton. "A Case-control Study of Ocular Surface Squamous Neoplasia (OSSN) in Uganda." *International Journal of Cancer Int. J. Cancer* (2010)
- [11] Kabra, Ruchi C. "Comparative Analysis of Clinical Factors Associated with Ocular Surface Squamous Neoplasia in HIV Infected and Non HIV Patients." *Jcdr Journal Of Clinical And Diagnostic Research* (2015)
- [12] Ateenyi-Agaba, C., S. Franceschi, F. Wabwire-Mangen, A. Arslan, E. Othieno, J. Binta-Kahwa, L-J Van Doorn, B. Kleter, W. Quint, and E. Weiderpass. "Human Papillomavirus Infection and Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva." *Br J Cancer British Journal of Cancer* 102.2 (2009): 262-67
- [13] Damato B. Ocular Tumors. Diagnosis and treatment. Oxford: Butterworth Heineman; 2000.

- [14] Majmudar PA, Epstein RJ. Antimetabolites in ocular surface neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol* 1998; 9: 35-39.
- [15] Jakobiec FA, Folberg R, Iwamoto T. Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 1989;
- [16] Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle RC Jr, Laibson PR. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms. The experience from a cornea center. *Cornea* 2000;
- [17] Moubayed P, Mwakyoma H, Schneider DT. High frequency of human papillomavirus 6/11, 16, and 18 infections in precancerous lesions and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in subtropical Tanzania. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:938.
- [18] Bower M, Collins S, Cottrill C, et al. British HIV Association guidelines for HIV-associated malignancies 2008. *HIV Med* 2008; 9:336.
- [19] Kiire CA, Dhillon B. The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *The British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(1):109-113. doi:10.1136/bjo.2005.077305.
- [20] Shields CL, Ramasubramanian A, Mellen PL, Shields JA. Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). *Ophthalmology* 2011; 118:2133.
- [21] Guech-Ongey M, Engels EA, Goedert JJ, et al. Elevated risk for squamous cell carcinoma of the conjunctiva among adults with AIDS in the United States. *Int J Cancer* 2008; 122:2590.
- [22] Prabhasawat P, Tarinvorakup P, Tesavibul N, et al. Topical 0.002% mitomycin C for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Cornea* 2005; 24:443
- [23] Barbazetto IA, Lee TC, Abramson DH. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004; 138:183.
- [24] Gama, Ivo, Leonor Almeida, Helena Fialho, Conceição Crujo, and Manuel Monteiro-Grillo. "Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva: The Two Sides of the Same Disease in the Same Patient." *Ophthalmology Department; Pathology Department; Hospital Santa Maria – Centro Hospitalar Lisboa Norte (Lisbon, Portugal)*
- [25] Gichuhi, Stephen, and James H. Irlam. "Interventions for Squamous Cell Carcinoma of the Conjunctiva in HIV-infected Individuals." *Protocols Cochrane Database of Systematic Reviews* (2013)