

Tumores conjuntivales: lesiones malignas

Conjunctival tumors: malignant lesions

N. Barnils, JF. Santamaria, T. Martí

Resumen

La mayoría de las tumoraciones conjuntivales malignas surgen o aparecen de una lesión benigna o premaligna. Por ejemplo: el melanoma conjuntival puede derivar de una melanosis adquirida primaria (MAP); el carcinoma de células escamosas, de la neoplasia intraepitelial conjuntival (CIN); y se presume que el linfoma surge de una hiperplasia linfoide reactiva benigna. Estas tumoraciones pueden derivarse del epitelio de la conjuntiva, de los melanocitos, del tejido linfático y de los tejidos blandos, como se puede ver a continuación.

Resum

La mayoría de les tumoracions conjuntivals malignes surgeixen o apareixen a partir d'una lesió benigna o premaligna. Per exemple: el melanoma conjuntival pot derivar de la melanosi adquirida primària (MAP); el carcinoma de cèl·lules escamoses, de la neoplasia intraepitelial conjuntival (CIN); i es pensa que el linfoma apareix d'una hiperplasia linfoide reactiva benigna. Aquests tumors poden derivar de l'epiteli de la conjuntiva, melanòcits, del teixit limfàtic i dels teixits tous, com es pot veure a continuació.

Abstract

Most conjunctival malignancies arise from or resemble a benign or premalignant counterpart. For example: conjunctival melanoma tends to arise from primary acquired melanosis (PAM); squamous cell carcinoma arises from conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN); and lymphoma is presumed to arise from and can closely resemble benign reactive lymphoid hyperplasia. These tumors can arise from the epithelium of the conjunctiva, melanocytes, lymphatic tissue and soft tissues, as you will see below.

3.2. Tumores conjuntivales: lesiones malignas

Conjunctival tumors: malignant lesions

N. Barnils, JF. Santamaria, T. Martí

Facultativo Especialista de Oftalmología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Noemí Barnils

E-mail: nbarnils@bellvitgehospital.cat

Las tumoraciones conjuntivales malignas se pueden clasificar según su origen, que puede ser: epitelial, melanocítico, linfático, tejidos blandos y otras tumoraciones (Tabla 1).

Tumoraciones conjuntivales epiteliales precancerosas

Queratosis actínica

Son lesiones leucoplásicas, bien circunscritas, elevadas, límbicas, que crecen en el epitelio del área interpalpebral generalmente, sobre la pinguécula o el pterigion preexistente (Figura 1).

Histológicamente presentan capas de epitelio acantótico e hiperqueratótico, con diferentes grados de atipia celular que no suelen alcanzar la totalidad del epitelio (displasia leve o moderada). Pueden evolucionar a un carcinoma escamoso de la conjuntiva, pero es raro¹.

Neoplasias intraepiteliales: displasias y carcinoma in situ

Es uno de los tumores más frecuentes de la superficie ocular, con una incidencia de dos casos por cada 100.000 personas por año¹. Aparece en pacientes con una edad de 60 a 70 años, de piel clara,

Origen	Precancerosas	Malignas
Epitelial	Queratosis actínica Neoplasias intraepiteliales (CIN)	Carcinoma escamoso Carcinoma mucoepidermoide
Melanocítico	Nevus atípico Melanosis adquirida primaria (MAP)	Melanoma maligno
Linfático		Linfomas Leucemia Plasmocitoma
Tejidos blandos		Sarcoma de Kaposi Histiocitoma fibroso Rabdomiosarcoma
Otras tumoraciones		Metástasis

Tabla 1. Tumoraciones conjuntivales precancerosas y malignas, según su origen.

así como en personas jóvenes inmunodeprimidas, donde puede tener una presentación bilateral. Son lesiones que tienden a una extensión difusa superficial, a través de la fisura palpebral, y afectan al limbo, con bordes mal definidos (Figuras 2 y 3). En raras ocasiones puede afectar a los fondos de saco o a la conjuntiva palpebral. Su desarrollo se ha implicado con el virus del papiloma humano (más aun en pacientes con enfermedad bilateral y antecedentes

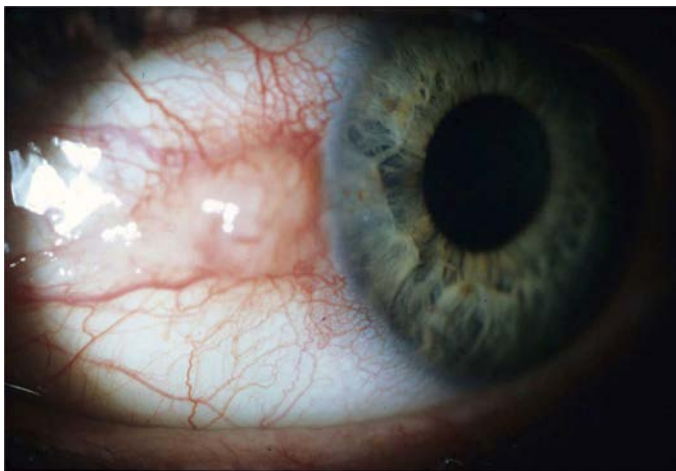


Figura 1. Queratosis actínica.

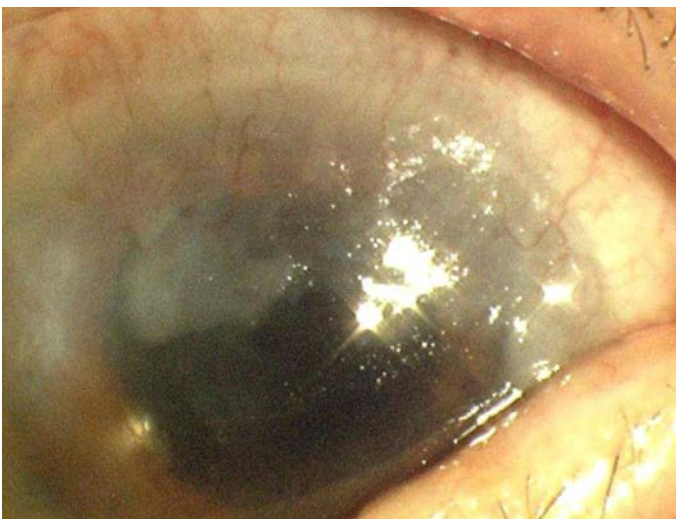


Figura 2. Carcinoma intraepitelial (CIN).

de inmunodepresión), con el virus de la inmunodeficiencia adquirida, la exposición solar y otros factores ambientales (tabaquismo, exposición a derivados del petróleo, etc.)^{1,2}.

Existen tres variables clínicas principales: la forma papiliforme, en la cual una lesión papilomatosa alberga las células displásicas; la forma gelatinosa, debido a la acantosis asociada; y la forma leucopláquica, causada por la presencia de hiperqueratosis, paraqueratosis y disqueratosis.

A estas lesiones le pueden acompañar grados variables de inflamación y vascularización anormal, pero la presencia de vasos nutricios de gran tamaño indica una alta probabilidad de invasión bajo la membrana basal².

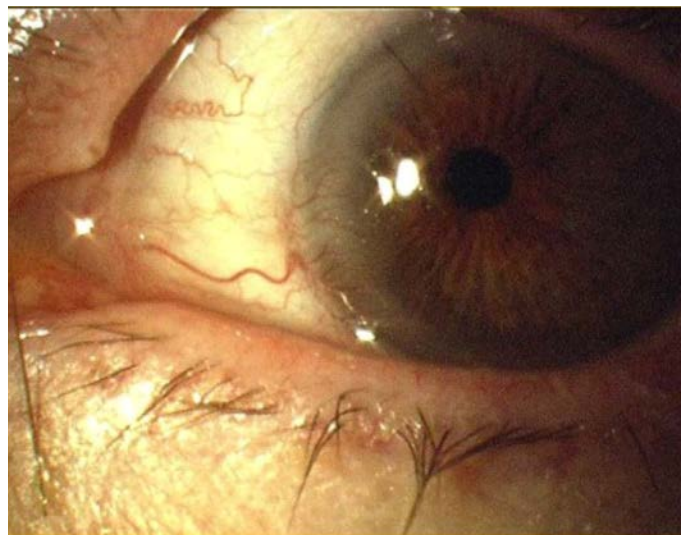


Figura 3. Carcinoma intraepitelial (CIN).

Los cambios histológicos consisten en una hiperplasia epitelial de grado variable en la que una parte del epitelio (displasia leve, moderada o grave) o la totalidad (carcinoma *in situ*) se sustituye por una proliferación de células atípicas (displasia). La neoplasia intraepitelial conjuntival (CIN, conjuntival intraepithelial neoplasia) incluye los distintos grados de displasia y el carcinoma *in situ*, lo cual implica que estas entidades constituyen un espectro en el desarrollo de una neoplasia intraepitelial. Se considera una lesión precancerosa, ya que no presenta una ruptura de la membrana basal ni una invasión del tejido subconjuntival. El riesgo de desarrollar un carcinoma escamoso es bajo, pero es probable que sea mayor que el de la queratosis actínica^{1,3}.

Su curso es relativamente benigno, ya que suele permanecer confinado al epitelio, y raras veces se convierte en invasivo. El principal problema en su manejo son las resecciones incompletas y recidivas frecuentes, dado que presenta una extensión difusa, con márgenes poco definidos.

El diagnóstico precoz es importante, porque la biopsia escisional con márgenes de seguridad con o sin tratamiento adyuvante suele ser un tratamiento definitivo. Sin embargo, en el caso de las lesiones avanzadas, con extensión sobre la totalidad de la córnea y gran parte de la conjuntiva, su extirpación completa es dificultosa, motivo por el cual pone en peligro la función visual, y necesita tratamientos quirúrgicos complejos y quimioterapia tópica adyuvante.

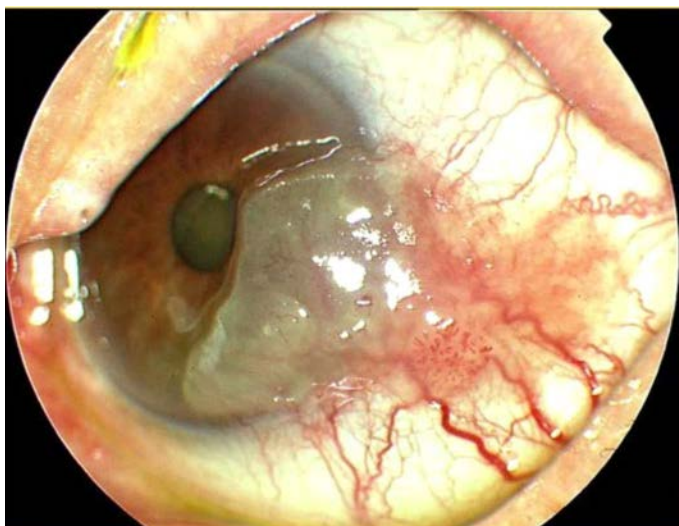


Figura 4. Carcinoma escamoso limbal, donde es característica la vascularización profunda.

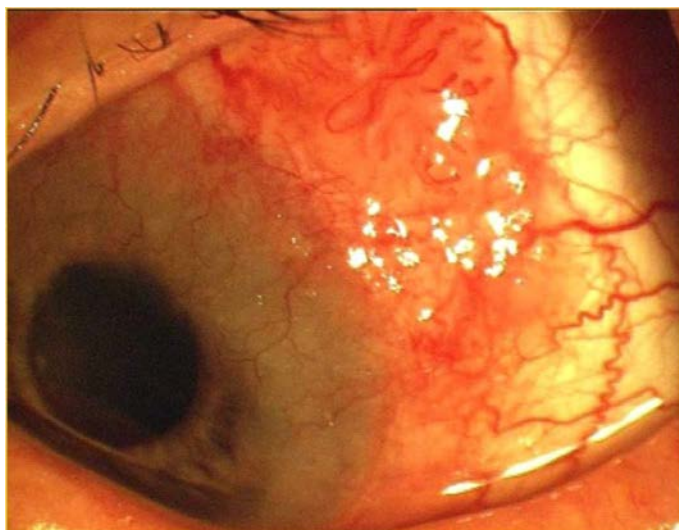


Figura 5. Carcinoma escamoso del limbo.



Figura 6. Carcinoma escamoso con afectación orbitaria.



Figura 7. Carcinoma escamoso no invasivo.

Tumores conjuntivales epiteliales malignos

Carcinoma escamoso

Se origina a partir de las queratosis actínicas y neoplasias intraepiteliales. Aparecen cuando un carcinoma in situ rompe la membrana basal, invade el tejido subconjuntival y accede al estroma conjuntival y a los vasos linfáticos. Adquieren así un potencial metastásico.

Clínicamente aparecen como una lesión exofítica con leucoplaquia variable, sésil o pedunculada, en el área de exposición interpalpebral, frecuentemente cerca del limbo, y de crecimiento lento (Figuras 4 y 5).

La presencia de vasos conjuntivales ingurgitados es altamente sugerente de malignidad. Pueden crecer y ocupar toda la conjuntiva bulbar y extenderse después a través del septo orbitario. Invaden la órbita o la lamela esclerocorneal y penetran el globo ocular (Figura 6). Pero en la mayoría de los casos, presenta solo una invasión superficial y presenta un curso relativamente benigno (Figura 7). La enfermedad metastásica es rara, y ronda el 1%. En



Figura 8. Carcinoma escamoso invasivo avanzado.

los casos de pacientes inmunodeprimidos o con xeroderma pigmentoso, existe un mayor riesgo de desarrollar este carcinoma, y estos son más agresivos y tienen más potencial metastatizante¹⁻³.

Desde el punto de vista histológico, son bien diferenciados, y tienen un crecimiento exofítico de las células epiteliales. En los tumores más avanzados, suele existir una inflamación de la sustancia propia, con nidos de células atípicas caracterizadas por núcleos hiperplásicos e hiper cromáticos, disqueratosis y mitosis atípicas^{1,3}.

Carcinoma mucoepidermoide

Son raros y suelen aparecer en ancianos. Resultan más agresivos que los escamosos y tienden a invadir el globo ocular y la órbita (Figura 8). Suelen aparecer en el fondo de saco conjuntival, y presentan un componente globular amarillento, debido a las células mucosecretoras. Desde el punto de vista histológico, consiste en una neoplasia epitelial con una proporción variable de células secretoras de moco y, en ocasiones, áreas de diferenciación hacia un adenocarcinoma. Requieren resecciones más amplias y un seguimiento más cercano^{1,3}.

Tratamiento de los tumores epiteliales

Los objetivos principales del tratamiento de los tumores de la conjuntiva son:

- Destruir o extirpar completamente el tumor mediante una cirugía y un tratamiento adyuvante en caso de

que sea necesario (crioterapia, quimioterapia tópica, radioterapia).

- Realizar un diagnóstico histopatológico apropiado que nos permita realizar un abordaje terapéutico correcto, definir un pronóstico y seguir al paciente de forma adecuada.
- Minimizar las recurrencias.

Para ello, se necesita una evaluación preoperatoria completa que incluya una aproximación clínica de la lesión que sea lo más detallada posible (circunscrita o difusa, unilateral o bilateral, precancerosa o maligna), evaluar la extensión y determinar si hay una invasión orbitaria o intraocular, practicar una palpación de los ganglios linfáticos regionales y, si se considera necesario, realizar un estudio de extensión sistémica¹.

Para los tumores circunscritos límbicos o de conjuntiva bulbar, la técnica de elección es la extirpación completa de la lesión, con un margen de seguridad de 3 a 5 mm, con la mínima manipulación posible, seguido de una crioterapia sobre la conjuntiva bulbar adyacente a los márgenes de la resección, de forma similar al método usado en los melanomas de la conjuntiva.

En caso de compromiso corneal asociado, se puede realizar una queratectomía lamelar o una epiteliectomía o queratectomía superficial bajo alcohol. La capa de Bowman debe conservarse, ya que, en caso de que se produzcan recurrencias, su ausencia facilita la penetración intraocular. En algunos casos, la escisión microcontrolada (cirugía de Mohs) es realizada de manera intraoperatoria para asegurar los márgenes de un tumor libre, lo que ha permitido disminuir las recurrencias. En caso de lesiones difusas y extensas, donde la resección completa es difícil, se debe realizar la extirpación más amplia posible e intentar obtener de 3 a 5 mm de márgenes. Si esta resección es muy amplia, se pueden cerrar los defectos con una membrana amniótica o con injertos de la mucosa conjuntival o bucal autóloga¹⁻³.

La quimioterapia tópica puede ser usada como alternativa a la escisión quirúrgica, para reducir el tamaño de la lesión de manera previa a la intervención (neoadyuvante) o para tratar el tumor residual, en casos de márgenes comprometidos (adyuvante). Se dispone para ello de: la mitomicina C al 0,02%-0,04% cada 6 horas; el 5-fluoruracilo al 1% cada 6 horas, en ciclos de 2 a 4 semanas de duración; y el interferón alfa 2B, que puede ser aplicado mediante inyecciones subconjuntivales perilesionales de 3 a 10 millones

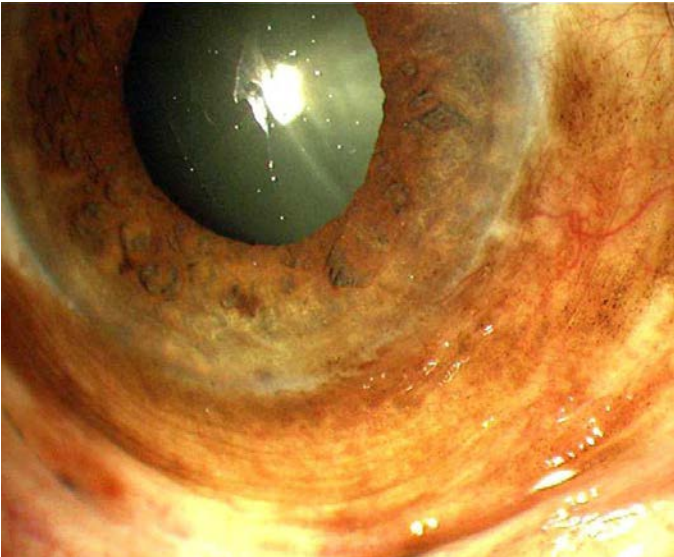


Figura 9. Melanosis adquirida primaria (MAP).

de unidades internacionales (UI), o de manera tópica de 1 a 3 millones de UI cada 6 horas.

Las principales reacciones adversas a estas drogas son la hiperemia conjuntival, el dolor o la sensación de tener un cuerpo extraño, queratitis punteada superficial y epífora, que puede ser explicada por una estenosis del conducto lagrimal secundaria. También se han reportado erosiones y opacidades corneales.

No existen estudios que comparen la eficacia de estas drogas en el tratamiento de las neoplasias conjuntivales. El tiempo de la resolución de la lesión tiende a ser más rápida con mitomicina C, seguida por el 5-fluoruracilo y, por último, por el interferón alfa 2B, que tiene el periodo más largo. En caso de invasión ocular, está indicada la enucleación; y si además hay invasión orbitaria, la exenteración anterior¹⁻⁴.

Tumores conjuntivales melanocíticos precancerosos

Nevus con atipia

Los nevus son lesiones benignas cuyas células pueden sufrir una transformación maligna a lo largo de su evolución, por lo general, suele suceder en la vida adulta. Pero esto es muy raro, ya que menos del 1% de los nevus (0-0,7%) malignizan en un seguimiento que dura de 5 a 7 años^{1,3}.

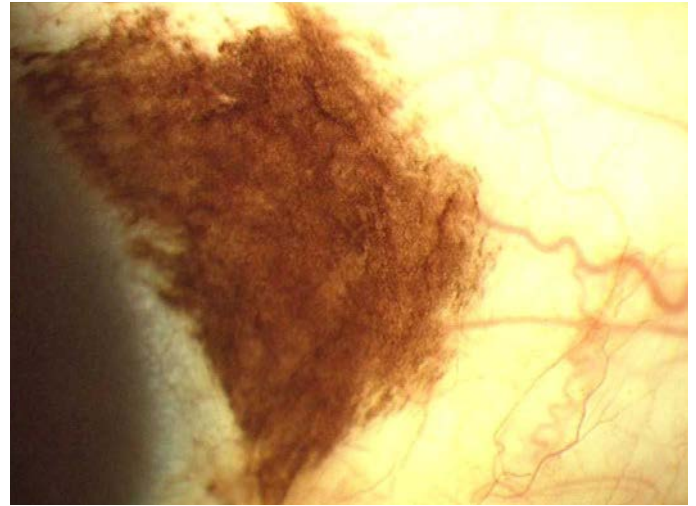


Figura 10. Detalle del pigmento en la melanosis adquirida primaria (MAP).

Melanosis adquirida primaria

La melanosis adquirida primaria (MAP) es una proliferación melanocítica epitelial unilateral multicéntrica, adquirida, que aparece entre los adultos de mediana edad y afecta con mayor frecuencia a los individuos de raza blanca y piel clara. A lo largo de la literatura ha recibido diferentes nombres en las publicaciones médicas, como melanosis precancerosa de Reese, melanosis adquirida benigna o idiopática, e hiperplasia melanocítica intraepitelial atípica¹.

A diferencia de los nevus, aparece como una lesión marrón, sin quistes, difusa, con bordes mal definidos y unilateral (Figuras 9-10). En contraste con la melanocitosis ocular, el pigmento es adquirido y se localiza en la conjuntiva. Además, a diferencia de la melanosis racial, la MAP se da en personas de piel clara³. Desde el punto de vista clínico, comienza de manera insidiosa en la edad media de la vida, como una pigmentación sutil, multicéntrica, unilateral, extendida por toda la conjuntiva, incluso los fondos de saco y la conjuntiva tarsal.

Histopatológicamente, la melanosis adquirida primaria se clasifica en dos tipos: sin atipia y con atipia. El primer grupo se refiere a la hiperpigmentación o hiperplasia melanocítica, limitada a la capa basal del epitelio. Cualquier tipo de crecimiento de células atípicas diferente a una hiperplasia basilar es considerado una MAP con atipia. Dicha diferenciación tiene importancia pronóstica, debido a que la MAP con atipia tiene un riesgo de progresión a melanoma de un 50%, aproximadamente, mientras que la que no tiene atipia, tiene un riesgo de malignización del 0%^{5,6}.

A la pregunta sobre si se puede saber clínicamente qué formas de MAP pueden llegar a convertirse en un melanoma, la respuesta es que depende de la extensión. Cuanto mayor sea la extensión por áreas de conjuntiva afectada, más riesgo habrá de desarrollar un melanoma⁷.

El tratamiento de la MAP depende de la extensión y de la relación con el melanoma. Si la MAP ocupa una extensión pequeña de conjuntiva (menos de tres horas de reloj), podemos hacer una observación o bien una exéresis completa con una crioterapia de márgenes. En cambio, si la lesión ocupa más de tres horas de reloj, es necesaria una biopsia incisional de los cuatro cuadrantes, con una crioterapia de todas las áreas afectadas.

En el caso de los pacientes que tengan una historia de melanoma de piel o conjuntiva, o bien áreas de nodularidad o de vascularización, se debe sospechar un melanoma. Entonces hay que realizar una excisión completa mediante la técnica de mínimo contacto o *no touch*, descrita por Shields *et al.*³, y la crioterapia de márgenes y de las áreas con pigmento. En el postoperatorio, hay que realizar un seguimiento cercano del paciente. Si existen recurrencias, es posible realizar una crioterapia, una radioterapia en placa (braquiterapia) y un estudio del ganglio linfático centinela mediante una biopsia. También se puede añadir mitomicina C tópica como coadyuvante.

Tumores conjuntivales melanocíticos malignos: melanoma

El melanoma maligno conjuntival (MMC) es una neoplasia extremadamente rara y potencialmente letal, con una incidencia estimada de 0,2 a 0,5 casos por millón de habitantes cada año en poblaciones caucásicas. Representa un 2% de los tumores malignos oculares⁸. Su incidencia se encuentra en aumento durante los últimos años. El comité de epidemiología de Estados Unidos (EESR) ha encontrado un aumento de la incidencia de un 295% en 27 años⁹. Es más frecuente en individuos de piel blanca y de mediana edad.

El MMC puede aparecer de novo (en el 19% de los casos), de una MAP (en el 74%) o bien de un nevus (en el 7%). La lesión puede ser pigmentada (en el 59%), pero en un número no despreciable de casos puede ser no pigmentada (en el 21%), y en el resto son lesiones mixtas¹⁰. La presentación clínica más común es la de una masa elevada, con signos asociados de MAP o historia de nevus,

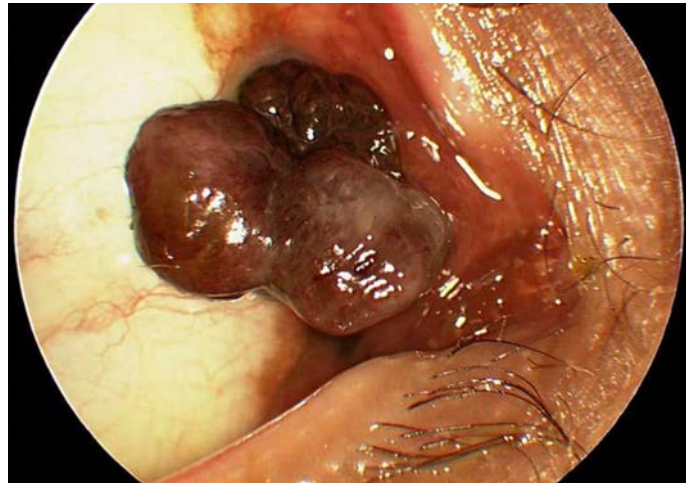


Figura 11. Melanoma maligno de carúncula.

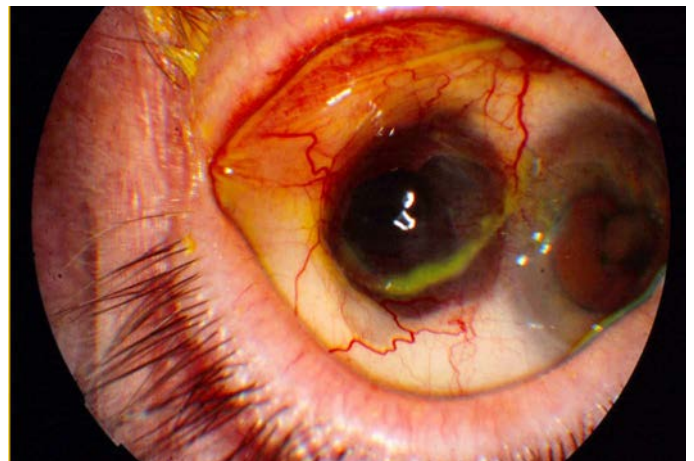


Figura 12. Melanoma maligno de conjuntiva bulbar.



Figura 13. Melanoma maligno en tarso conjuntival de una MAP.



Figura 14. Melanoma maligno con extensión orbitaria.

que se localiza en el limbo, en la conjuntiva bulbar, en el fornix o en la conjuntiva palpebral (Figuras 11-13).

Puede extenderse de manera local a la órbita y al globo ocular (Figura 14) y, de forma sistemática, a través de los linfáticos, por lo que previamente al tratamiento es importante determinar el grado de extensión tumoral, y realizar un completo examen ocular y orbitario, una palpación de los ganglios del cuello y un estudio de la extensión sistémica para analizar las metástasis.

La localización más frecuente de las metástasis iniciales son los nódulos linfáticos regionales (preauriculares, submandibulares y cervicales), aunque también se produce una diseminación a distancia por vía hematógena.

En la histopatología, el MMC presenta un grado variable de melanocitos atípicos en el estroma conjuntival. Puede haber una evidencia patológica de una MAP o un nevus.

El diagnóstico del MMC es básicamente clínico, las imágenes fotográficas de biomicroscopia con lámpara de hendidura son útiles para valorar la evolución de las lesiones. También se puede usar la microscopia confocal, la tomografía de coherencia óptica de polo anterior y la biomicroscopia ultrasónica (UBM) para estudiar las imágenes en profundidad y su extensión.

En 2009, la American Joint Committee Cancer (AJCC) publicó la séptima edición de la clasificación por estadiaje de los MMC⁸. Y se agrupan en: tumores de la conjuntiva bulbar (T1), no bulbares (T2) en párpados, fórnix o carúncula; si existe invasión al globo ocular, a la órbita, al párpado o al seno, se clasifican como un T3; y en los casos de afectación del sistema nervioso central, como un T4.

En cuanto al tratamiento, es variable en función de la extensión. Los tumores límbicos clásicos se tratan con una epiteliectomía con alcohol absoluto y exéresis completa mediante la técnica de no touch, con márgenes de 4 mm, con resección lamelar de la conjuntiva y la esclera seguido de una crioterapia intraoperatoria³. La técnica de *no touch* consiste en no tocar el tumor, no usar suero ni hemostetas, para no diseminar la lesión. Si existe una extensión al fórnix o a la órbita, requiere más cirugía. El cierre puede realizarse con una sutura de márgenes, flaps conjuntivales, mucosa bucal o membrana amniótica. Los tumores con afectación del globo ocular requieren una enucleación, y los que afectan a la órbita, una exenteración.

Además del tratamiento quirúrgico, podemos utilizar quimioterápicos tópicos, como son la mitomicina C y el interferón alfa 2 b.

Por lo que respecta a la evolución y al pronóstico, a pesar de un tratamiento adecuado, aproximadamente la mitad de los pacientes presentan recurrencias locales, y una tercera parte de los casos, metástasis a distancia a los diez años. En un estudio realizado por Shields, en el que se analizaron 382 casos de MMC, la incidencia de metástasis a diez años era: un 25% para los que fueron derivados de una MAP; un 26%, para los derivados de un nevus; y un 49%, para los de novo¹⁰, por lo que esta variante es la más agresiva.

Estudios recientes demuestran que los MMC comparten marcadores biológicos con el melanoma cutáneo, y son distintos del melanoma de úvea. El v-raf murine sarcoma viral oncogen homólogo B1 (BRAF) es un oncogen mutado en uno de los genes RAF y un precursor de la formación del melanoma cutáneo. También se ha detectado BRAF en el MMC^{11,12}. Esta mutación no se ha encontrado en melanomas de úvea, por lo que estos tumores no comparten un patrón oncogénico.

Tumores conjuntivales malignos linfáticos

Tumores linfoides

Los linfomas pueden aparecer en la conjuntiva como lesiones aisladas o ser una manifestación de un linfoma sistémico³. La mayoría de los linfomas de los anejos oculares son de células B tipo no hodgkinianas de bajo grado, y la mayor parte de la conjuntiva, tipo MALT (linfoma B de bajo grado del tejido linfoide

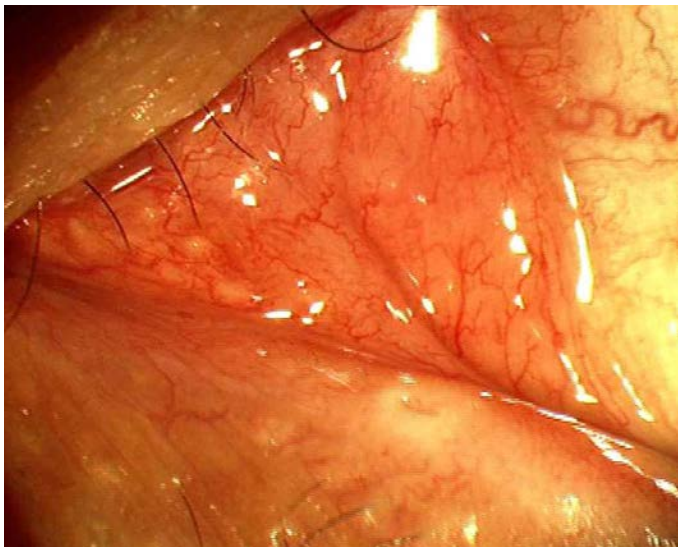


Figura 15. Linfoma conjuntival.

asociado a mucosas). Está en el extremo más favorable de los linfomas malignos y, en muchas ocasiones, en un terreno difícil para el diagnóstico diferencial, en el que no hay una clara línea de corte entre el linfoma maligno de bajo grado y la hiperplasia reactiva linfoide¹.

Desde el punto de vista clínico, tanto las lesiones benignas como las malignas tienden a tener una coloración salmón, y suelen ser lesiones subconjuntivales, planas con una superficie lisa y de consistencia blanda, que se localizan cerca del fórnices (Figura 15). Clínicamente es imposible diferenciar entre lesiones benignas (hiperplasia reactiva linfoide) y malignas, por lo que es imprescindible la realización de una biopsia. Si se confirma el diagnóstico de una lesión maligna, hay que realizar una exploración sistémica del paciente para excluir la presencia de una enfermedad sistémica³.

Si existe un linfoma sistémico, el tratamiento adecuado es la quimioterapia sistémica. Si no hay afectación sistémica, se puede realizar una radioterapia externa. Otros tratamientos incluyen la cirugía, inyecciones locales de interferón e incluso la observación³.

Leucemia

La leucemia se suele manifestar en el ojo con hemorragias asociadas a la anemia y la trombocitopenia, en lugar de una infiltración por leucemia. Pero algunas veces, puede presentarse como una tumoración parecida al linfoma de la conjuntiva.

Tumoraciones conjuntivales malignas de los tejidos blandos

Sarcoma de Kaposi

Ha sido una enfermedad rara hasta hace pocos años. Actualmente se observa en individuos jóvenes afectados por sida, y puede ser una de las manifestaciones precoces de esta enfermedad.

Desde el punto de vista clínico, consiste en la aparición de nódulos o manchas rojoazuladas en la piel de las piernas de los pacientes que tienen la forma clásica de la enfermedad. Pero en aquellos pacientes que tienen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), las lesiones aparecen en la parte superior del cuerpo, en la cara y en los párpados. En estos casos, la afectación conjuntival puede ser el primer signo clínico de sida¹.

Histiocitoma fibroso

Es una tumoración muy rara, la podemos encontrar en la conjuntiva, y está formada por fibroblastos e histiocitos. Cuando surge en la conjuntiva, puede ser benigno, localmente invasivo o maligno. Se recomienda su exéresis con márgenes libres³.

Rabdomiosarcoma

Aparece de manera habitual en la órbita, pero en ocasiones raras afecta a la conjuntiva. Surge como una masa de crecimiento rápido, de color rosado. El tratamiento comprende la cirugía seguida de quimio o radioterapia.

Otras tumoraciones: metástasis

Las metástasis son muy raras en la conjuntiva. Pueden aparecer de un cáncer de mama, de un melanoma cutáneo o de otros tumores primarios. Tienen un aspecto rosado vascularizado en el estroma conjuntival y, si provienen de un melanoma, tienen pigmento³.

Conclusiones

- Las tumoraciones conjuntivales malignas no son frecuentes.
- Los tumores epiteliales de la conjuntiva son poco invasivos y tienen poca capacidad de diseminación sistémica.

- Las lesiones melanocíticas representan aproximadamente la mitad de todas las tumoraciones de la conjuntiva.
- El MMC tiene una incidencia creciente, así como el cutáneo, por lo que debemos estar muy atentos ante las lesiones precursoras, como son los nevus de la conjuntiva y la MAP.
- El MMC comparte biomarcadores con el melanoma cutáneo, y presenta un riesgo elevado de invasión local y de diseminación sistémica.

Bibliografía

1. Saornil MA, Becerra E, Méndez MC, Blanco G. Tumores de la conjuntiva. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84:7-22.
2. American academy of ophthalmology. External disease and cornea. San Diego CA. 2016. p. 229-30.
3. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Survey of Ophthalmology*. 2004;49(1):3-24.
4. Pe'er J. Ocular surface squamous neoplasia: evidence for topical chemotherapy. *Int Ophthalmol Clin*. 2015;55:9-21.
5. Levecq L, De Potter P, Jamart J. Conjunctival nevi clinical features and therapeutic outcomes. *Ophthalmology*. 2010;117(1):35-40.
6. Shields CL, Fasiuddin AF, Mashayekhi A, Shields JA. Conjunctival nevi: clinical features and natural course in 410 consecutive patients. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:167-75.
7. Shields CL, Alset AE, Boal NS, Casey MG, Knapp AN, Sugarman JA, et al. Conjunctival Tumors in 5002 Cases. Comparative Analysis of Benign Versus Malignant Counterparts. The 2016 James D. Allen Lecture. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:106-33.
8. Gargi K, Vora, Hakan Demirci, Brian Marr, Prithvi Mruthyunjaya Advances in the management of conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(1):26-42.
9. Guo-Pei Yu, Dan-Nin Hu, Steven McCormick, Paul T. Finger. Conjunctival Melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol*. 2003;135:800-6.
10. Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, Schwartzstein H, George NS, Lally SE, et al. Conjunctival melanoma: outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011;118(2):389-95.
11. Gear H, Williams H, Kemp EG, Roberts F. BRAF mutations in conjunctival melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8):2484-8.
12. Goldenberg-Cohen N, Cohen Y, Rosenbaum E, Herscovici Z, Chowers I, Weinberger D, et al. T1799A BRAF mutations in conjunctival melanocytic lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(9):3027-30.