

Tumeurs malignes du limbe : Aspects cliniques et thérapeutiques

N.Salam, M.El Belhadji, L.Boutaqbout, I.El Abidi, A.Mchachi, L.Benhmidoune, A.Amraoui

Hôpital 20 Août 1953, CHU Ibn Rochd, Casablanca

Université Hassan II, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca

Résumé

Introduction : Les tumeurs malignes du limbe sont des tumeurs conjonctivales au pronostic grave quand une prise en charge adéquate n'est pas effectuée à temps. Le but de notre travail est de rapporter le profil épidémiologique, clinique et thérapeutique des tumeurs conjonctivales malignes à localisation limbique dans notre contexte en comparaison avec la littérature.

Patients et méthodes : C'est une étude rétrospective durant une période de 8 ans (Janvier 2008 - Janvier 2016), incluant tous les patients hospitalisés, suivis ou traités pour une tumeur maligne du limbe confirmée par l'étude anatomo-pathologique. Les aspects cliniques, le type histologique ainsi que la démarche thérapeutique ont été recueillis après exploitation des dossiers des malades.

Résultats : Nous avons recensé 31 cas de tumeurs malignes à localisation limbique. La moyenne d'âge était de 44 ans avec des extrêmes allant de 37ans à 70 ans, et une prédominance masculine(70%). 60% de nos patients étaient d'origine rurale avec exposition solaire régulière. Le délai moyen de consultation était de 24 mois. La taille tumorale a varié entre 8 et 60 mm avec une moyenne de 14 mm. Les aspects anatomo-cliniques étaient dominés par la forme nodulaire bourgeonnante (48,3%) et la forme pigmentée (13%). L'examen anatomopathologique a objectivé un carcinome épidermoïde invasif dans 25 cas(80,6%), un mélanome dans 4 cas (12,9%) et 2 cas de carcinome in situ (6,45%). Tous les patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical, complété par un traitement adjuvant en fonction du bilan d'extension général et locorégional. La durée moyenne du suivi était de 2 ans. L'évolution était favorable chez 26 patients (83,8%). 2 patients (6,4%) ont présenté une récurrence avec une extension oculo-orbitaire ayant nécessité une exentération dont un patient a présenté une récurrence sur exentération avec métastase locorégionale et à distance. 2 autres patients ont été perdus de vue (6,4%).

Discussion : Les tumeurs malignes du limbe sont relativement fréquentes. L'exposition solaire et le virus de l'HPV peuvent jouer le rôle d'inducteur. Ces tumeurs posent un problème de diagnostic des lésions pré-cancéreuses ou cancéreuses. Le pronostic vital peut être mis en jeu en cas de lésion maligne, en particulier dans le cadre des mélanomes. L'exérèse chirurgicale complète est impérative avec analyse histopathologique. Un traitement complémentaire peut être décidé en fonction de la nature et de l'extension de la tumeur. L'avènement de la protonthérapie et de la curiethérapie ainsi que la chimiothérapie topique en collyre semble avoir des résultats prometteurs.

Conclusion : La prise en charge des tumeurs malignes du limbe passe d'abord par la prévention des facteurs de risque notamment l'exposition solaire, la consultation précoce par la sensibilisation de la population et par la prise en charge précoce des lésions pré-cancéreuses.

Mots clés : tumeurs malignes du limbe, néoplasies épithéliales, mélanome du limbe, Mitomycine C, protonthérapie

Le limbe a la particularité de représenter la zone charnière de plusieurs tissus, l'uvée, la conjonctive, la sclérotique et la cornée périphérique au niveau de laquelle se produisent d'importants échanges métaboliques. Sa situation de carrefour tissulaire explique la richesse et la diversité de sa pathologie. Les principales pathologies tumorales malignes du limbe sont les néoplasies épithéliales de la surface oculaire (OSSN : Ocular Surface Squamous Neoplasia) dans sa forme invasive (carcinome épidermoïde) et non invasive (les néoplasies intra-épithéliales CIN) et les néoplasies conjonctivales mélanocytaires à savoir mélanose primitive acquise, néoplasie intra-épithéliale mélanocytaire et le mélanome conjonctival[1]. Ces deux entités de tumeurs sont rares mais graves pouvant engager le pronostic visuel et vital. Le but de ce travail est de décrire le profil épidémiologique des tumeurs malignes de la conjonctive à localisation limbique et de rapporter la démarche diagnostique et thérapeutique dans notre contexte en comparaison avec la littérature.

Patients et Méthodes

Il s'agit d'une série rétrospective de 31 patients, suivis et traités pour tumeur maligne de la conjonctive à localisation limbique, sur une période de 8 ans (Janvier 2008 - Janvier 2016)

au sein de notre service d'ophtalmologie. Ont été inclus dans notre étude tous les patients présentant une lésion précancéreuse ou une tumeur maligne primitive de la conjonctive à localisation limbique. Ont été exclus les patients avec tumeur bénigne ou une localisation secondaire ou une extension limbique d'une tumeur prenant naissance au départ au niveau de la conjonctive bulbaire ou palpébrale ou intraoculaire. Le diagnostic de malignité a été confirmé par une étude anatomopathologique chez tous les patients sur des pièces de biopsie-exérèse. Tous nos patients ont bénéficié d'un examen ophtalmologique complet avec photographies et des mensurations précises de la tumeur. Un bilan d'extension locorégional et à distance a été demandé chez les patients avec carcinome épidermoïde invasif ou mélanome malin. Ce bilan a comporté en fonction du cas; une UBM oculaire, une écho-oculaire en mode B, une IRM crânio-orbitaire, une radiographie du thorax, une écho-abdominale et un bilan hépatique parfois un PET- scan.

• Le traitement chirurgical a consisté en une biopsie-exérèse sous anesthésie générale selon la technique « no touch » avec des marges de sécurité de 3 à 5mm en cas de carcinome épidermoïde et de 3 à 10mm en cas de suspicion de mélanome

malin, une kératectomie et une sclérectomie ont été réalisées quand il y avait un envahissement de la cornée profonde ou de la sclère. L'énucléation a été réalisée en cas d'envahissement du globe oculaire et l'exentération en cas d'envahissement orbital. Les principaux traitements adjuvants utilisés dans notre contexte sont la cryo-application des marges d'exérèse de la tumeur, et la chimiothérapie topique à base de Mitomycine C collyre diluée à 0,02% ou 0,04%.

Résultats

Sur 53 cas de tumeurs malignes de la conjonctive, nous avons recensé 31 cas de tumeurs malignes à localisation limbique (soit 58,4%), réparties en 9 femmes et 22 hommes (70%). La moyenne d'âge était de 44 ans avec des extrêmes allant de 37ans à 70 ans. 60% de nos patients étaient d'origine rurale avec exposition solaire régulière. L'irritation oculaire était le principal signe fonctionnel (74,2% de nos patients) et le délai moyen de consultation était de 24 mois avec des extrêmes allant de 6 mois à 3 ans. La localisation était au niveau du limbe nasal chez 18 patients (57%) et temporal chez 13 patients (43%). La taille tumorale a varié entre 8 et 60 mm avec une moyenne de 14 mm. Les aspects anatomo-cliniques étaient dominés par la forme nodulaire bourgeonnante (48,3%) (Cf figure 1) et la forme pigmentée en relief (13%) (Cf figure 2), la forme leukokératosique (9,7%) (Cf figure 3) et la forme papillomateuse (29%) (Cf figure 4 et tableau I).

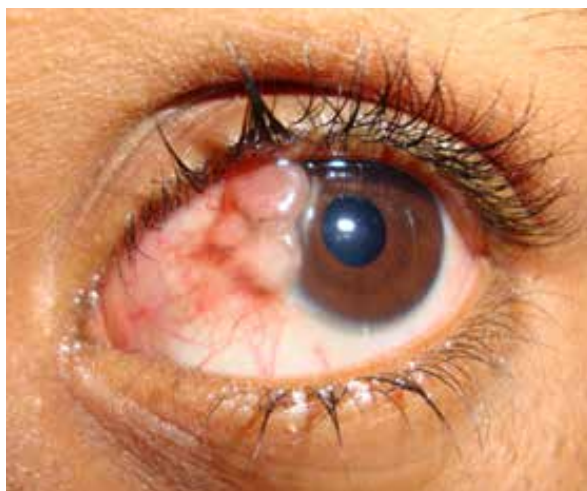


Figure 1 : Forme nodulaire multilobulée légèrement pigmentée d'un carcinome épidermoïde

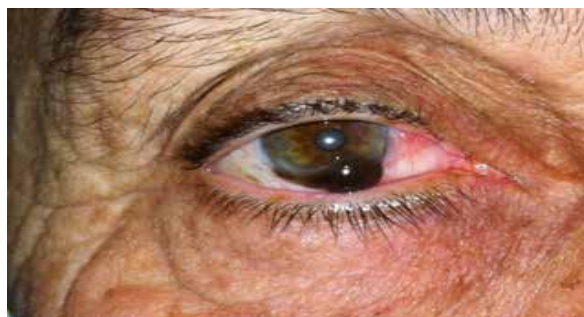


Figure 2 : Masse pigmentée en relief localisée au limbe : Mélanome invasif du limbe



Figure 3 : Forme leukokératosique recouverte d'une plaque de kératine



Figure 4 : Forme papillomateuse d'un carcinome épidermoïde invasif

Tableau I : Aspects anatomo-cliniques des tumeurs malignes du limbe

Aspects cliniques	Nombre d'yeux	%
Bourgeonnant multilobulé	15	48,3
Papillomateux	9	29
Leukokératosique	3	9,7
En relief pigmenté	4	13

Dans notre étude, 10 patients ont bénéficié d'une UBM oculaire, 5 patients d'une TDM crâno-orbitaire, et 3 patients d'une IRM orbito-cérébrale. 2 patients d'une Tomographie par Émission de Positrons (PET scan). Le résultat du bilan d'extension ainsi que le type d'intervention chirurgicale sont représentés dans les tableaux II et III.

Tableau II : bilan d'extension des tumeurs malignes du limbe

Localisation	Nombre de patients	%
Sclère	3	9.6
Stroma cornéen	7	22
Orbite	2	6.4
Ganglionnaire cervicale	2	6.4
Parotidienne	1	3.2
Hépatique	1	3.2



Tableau III : Type d'intervention chirurgicale pour les tumeurs malignes du limbe

Type de chirurgie	Nombre de patients	%
Biopsie exérèse seule	18	58
Biopsie exérèse + kératectomie	4	13
Biopsie exérèse+ sclérectomie	3	9.6
Enucléation	4	13
Exentération	2	6.4

L'étude anatomopathologique a objectivé un carcinome épidermoïde dans (80.6%) des cas, suivi par le mélanome malin (13%) et de carcinome in situ au 3ème rang (6.4 %) (Cf. figure 5).

Aspects anatomopathologique

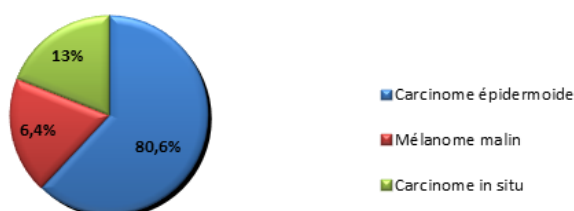


Figure 5 : aspects anatomopathologique des tumeurs malignes du limbe

La radiothérapie externe conventionnelle a été pratiquée chez 3 patients(soit 9,6%), la curiethérapie et la protonthérapie ont été indiquées en complément à la chirurgie d'exérèse ; chez 20 patients (soit 65,4% de nos patients) ; mais non réalisées vu la non disponibilité au Maroc et le manque de moyens de nos patients. 19 patients ont bénéficié d'une cryo-application adjuvante, 2 patients avec carcinome in situ ont bénéficié d'une biopsie exérèse associée à une chimiothérapie topique à base de Mitomycine C diluée à 0,02% en collyre (Cf. figure 6 et 7) Après un recul de 2 ans en moyenne, l'évolution était favorable chez 26 patients(83,8%) jugée sur l'absence de récurrence locorégionale ou à distance . 2 patients (6.4%) ont présenté une récurrence avec une extension oculo-orbitaire ayant nécessité une exentération ,dont un patient a présenté une récurrence locorégionale et à distance après exentération (Cf. figure 8). 2 autres patients (6,4%) ont été perdus de vue.

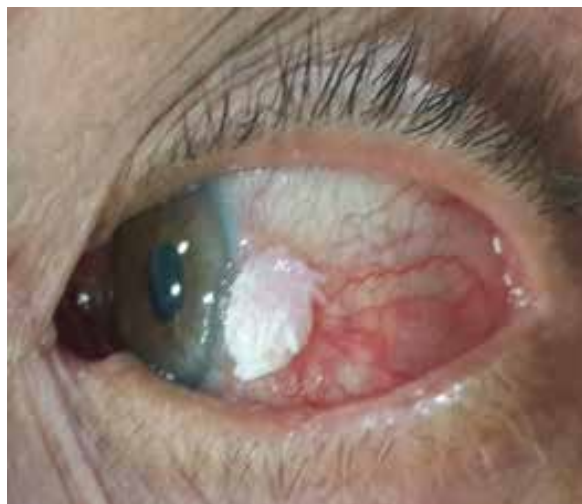


Figure 6 : carcinome in situ sous forme de masse en relief recouverte d'une plaque de kératine, traité par biopsie exérèse avec collyre de Mitomycine C dilué à 0,02%

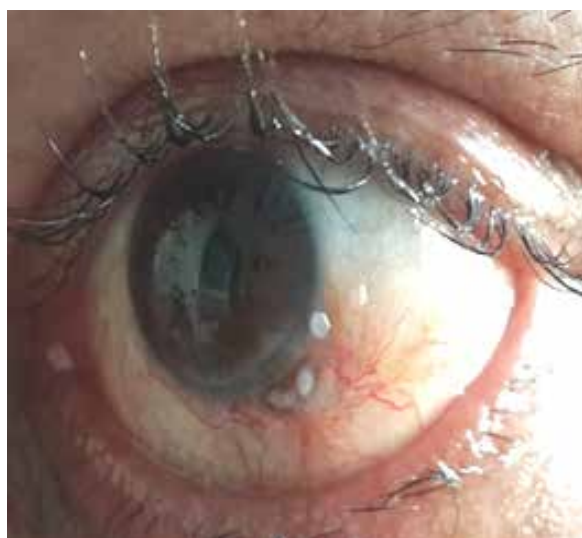


Figure 7 : forme nodulaire d'un carcinome in situ traité également par biopsie exérèse et Mitomycine C collyre à 0,02%



Figure 8.1 : Aspect clinique après biopsie exérèse d'un mélanome malin du limbe avec greffe de muqueuse



Figure 8.2 : 3 mois : récurrence du mélanome sous une forme achrome loin de la localisation initiale ; au niveau de la paupière inférieure et au niveau de la conjonctive palpébrale et bulbaire



Figure 8.3 : Exentération avec sacrifice de la paupière inférieure. Limites d'extirpation saines. Bilan d'extension : négatif



Figure 8.4 : 2mois et demi après l'exentération : métastase locorégionale avec extension vers la cavité nasale droite, le cavum et métastase à distance pulmonaire, hépatique et cérébrale

Discussion

Les tumeurs malignes qui peuvent siéger au limbe sont de deux types : soit des néoplasies épithéliales ou mélanocytaires [1], elles peuvent être diagnostiquées au stade précancéreux ou au stade cancéreux. Dans notre étude : 81 % de nos patients ont été diagnostiqués au stade invasif avec un délai moyen de consultation de 24 mois. Ceci peut être expliqué par le retard de consultation et le manque de sensibilisation de la population.

Le carcinome épidermoïde invasif fait partie des néoplasies épidermoïdes de la surface oculaire OSSN=(*Ocular surface squamous neoplasia*) qui englobent les néoplasies épidermoïdes intra-épithéliales (*dysplasie et carcinome in situ*) et invasives (*carcinome épidermoïde invasif*). Il dérive souvent d'une lésion précancéreuse comme la kératose actinique ou le carcinome in situ.avec une plus grande fréquence dans les régions proches de l'équateur. Sur le plan histologique le carcinome épidermoïde se différencie des néoplasies épidermoïdes précancéreuses par la présence d'un envahissement tumoral en profondeur au niveau du chorion, présentant ainsi un risque métastatique. L'exposition aux rayons ultraviolets UVB a été reconnue comme facteur de risque [2], de même que le rôle possible des infections à virus HPV [3, 4]. Dans notre contexte ensoleillé la plupart de nos patients avaient une exposition régulière aux UVB sans protection. La maladie atteint plus fréquemment les hommes vers 55-60 ans [5]. En cas d'infection par le VIH, elle peut toucher aussi les sujets plus jeunes [6,7,8]. Cliniquement, le carcinome épidermoïde invasif se présente sous la forme d'une lésion en relief multilobulée, souvent située près du limbe et débordant sur la cornée avec dilatation des vaisseaux nourriciers. Fréquemment, la masse est gélatineuse ou d'aspect papillomateux avec des degrés variables de leucoplasie et ne peut être différenciée cliniquement d'un carcinome in situ. Les formes ulcérales sont peu fréquentes [9]. Dans notre contexte la forme nodulaire bourgeonnante multilobulée était la principale forme clinique (48,3%).

La sclère et la membrane de Bowman représentent une barrière protectrice empêchant l'extension intra- oculaire [10, 11] et constituent donc un facteur pronostique. L'OC-T(optical coherence tomography) du segment antérieur et l'UBM oculaire apportent des renseignements importants sur le degré d'invasion de ces structures et peuvent changer l'attitude thérapeutique.

Dans notre étude l'UBM oculaire a permis de changer l'attitude thérapeutique dans plusieurs cas. 7 patients avaient une invasion stromale soit 21% et 3 patients une invasion sclé-rale (9%). L'UBM oculaire nous a permis d'évaluer le degré de l'invasion stromale (stroma superficiel ou profond) guidant ainsi notre acte chirurgical. Une étude ultrasonographique a



été menée afin d'évaluer la contribution de l'UBM oculaire, pour le diagnostic des OSSN, mais sans succès. En revanche les auteurs ont conclu que cette technique permet d'évaluer la taille tumorale et particulièrement l'extension cornéo-sclérale et intra-oculaire [12].

En l'absence de traitement, l'évolution du carcinome épidermoïde se fait localement vers l'orbite, et la dissémination par voie lymphatique se produit au niveau des adénopathies locorégionales.

La classification TNM (tumor- nodes- metastasis) tient compte du diamètre et de l'épaisseur de la tumeur et de son extension locorégionale [13,14]. L'envahissement ganglionnaire doit être précisé soit par PET scan ou imagerie par résonance magnétique (IRM) du massif facial.

Il existe des formes histologiques plus rares et plus agressives. Le carcinome à cellules fusiformes est une forme histologique rare du carcinome épidermoïde. Le carcinome épidermoïde adénoïde présente une architecture pseudo-glandulaire, son évolution est particulièrement agressive avec de fréquentes métastases ganglionnaires et viscérales [15]. Le carcinome muco-épidermoïde est une forme rare très agressive et de mauvais pronostic. La présentation clinique est voisine de celle des carcinomes épidermoïdes, avec une croissance rapide et un caractère invasif marqué [16]. Le traitement chirurgical du carcinome épidermoïde invasif repose sur une exérèse chirurgicale la plus complète possible sous anesthésie générale avec une technique « no touch ».

Pour les tumeurs adhérentes à la sclère, certains réalisent une dissection lamellaire de la sclère. Néanmoins la marge de sécurité en profondeur risque toujours d'être insuffisante. Certains auteurs préfèrent faire une exérèse simple suivie de radiothérapie du lit d'exérèse. Dans notre contexte on a réalisé une sclérectomie quand l'UBM montrait une infiltration partielle de la sclère et une énucléation quand l'envahissement scléral est trop profond vu l'absence de radiothérapie ultra précise dans notre contexte. Le risque de récurrence étant de 40 % environ en l'absence de traitement complémentaire (38,7% dans notre série). La radiothérapie adjuvante peut se faire par irradiation externe, curi-thérapie ou protonthérapie. De nombreux auteurs ont rapporté l'efficacité de la radiothérapie pour réduire au maximum le risque de récurrence locale [17,18,19,20,21,22]. La curi-thérapie peut être utilisée pour des petites tumeurs ou en cas de contre-indication de la protonthérapie (malade impotent ou psychiatrique).

La radiothérapie prophylactique des aires ganglionnaires peut aussi se discuter en fonction de l'étendue de la lésion initiale. En cas de carcinomes muco-épidermoïdes, le traitement chirurgical doit consister en une exérèse large [23] car ils sont plus radio-résistants que les carcinomes épidermoïdes. Leur évolution est souvent fatale en cas d'envahissement orbitaire.

La place de la chimiothérapie topique en collyre (mitomycine C, interféron, 5-fluorouracil) dans les néoplasies épithéliales de la surface oculaire se limite aux néoplasies intra-épithéliales avec exérèse incomplète ou en cas de récurrence locale. Certains auteurs l'ont utilisée pour réduire la taille tumorale

avant la chirurgie d'un carcinome épidermoïde [24].

La Mitomycine C est le collyre le plus couramment employé dans le traitement adjuvant des carcinomes in situ [25]. Certains auteurs l'utilisent comme traitement de première intention [26].

Le protocole que nous utilisons ressemble à celui de l'institut Curie. En cas d'exérèse chirurgicale complète d'un carcinome in situ nous utilisons la Mitomycine C collyre diluée à 0,02% avec 2 cures de 15 jours espacées de 15j d'arrêt (1 goutte 4 fois /j). En cas de rechute locale ou d'exérèse incomplète la dose utilisée est de 0,04% avec des cures de 8 jours espacées de 8 jours avec une toxicité cornéenne plus importante.

Pour tous les carcinomes épidermoïdes invasifs, un suivi rapproché est indispensable localement et au niveau des aires ganglionnaires. La dissémination métastatique viscérale est peu fréquente sauf en cas d'atteinte évoluée avec envahissement orbitaire, de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) ou de forme histologique particulièrement agressive. Dans notre expérience, les patients avec métastase ganglionnaire avaient des tumeurs volumineuses avec extension orbitaire ou le type histologique de type muco-épidermoïde. Pour Shields, le risque de métastase ganglionnaire, ne serait que de 2 % [6].

Le mélanome du limbe est une tumeur maligne rare mais grave pouvant être létale. Elle ne représente que 5 % des mélanomes oculaires primitifs [27]. Le terrain de prédilection est l'adulte à peau claire d'environ 60 ans. Dans 50 à 70 % des cas, le mélanome se développe sur une mélanose conjonctivale primitive acquise avec atypies, mais il peut aussi apparaître sur une conjonctive saine : mélanome «de novo» ou, plus rarement, provenir de la dégénérescence d'un naevus conjonctival préexistant [28, 29].

L'aspect clinique du mélanome est variable. Il se présente en général sous forme d'une lésion pigmentée en relief (Cf. figure 2), plus ou moins nodulaire et vascularisée, mais il peut aussi être achrome posant alors un problème de diagnostic différentiel avec un carcinome épidermoïde (Cf. figure 8) ou toute autre tumeur bénigne. Les images en OCT à haute résolution peuvent aussi apporter une aide diagnostique intéressante et non invasive en permettant une bonne analyse de l'épithélium (épaisseur, réflectivité), et en différenciant les lésions intra-épithéliales des lésions sous-épithéliales. Une étude prospective a montré récemment une bonne corrélation entre les caractéristiques des images OCT et le diagnostic histologique [30]. Le traitement du mélanome du limbe comprend en premier lieu l'exérèse chirurgicale de la lésion macroscopique. Une technique « no touch » est recommandée : manipulation au minimum de la tumeur ; utilisation d'alcool absolu pour décoller l'épithélium cornéen ; cautérisation des vaisseaux nourriciers ; exérèse de la tumeur en bloc avec marges latérales de 3 à 5 mm en moyenne ; changements d'instruments pour la reconstruction [31, 32]. L'intérêt des kératectomies ou sclérectomies lamellaires dans le but d'obtenir une exérèse complète reste discuté, cette technique pouvant favoriser les récurrences profondes et ne prévenant pas des risques de récurrence



locale [33]. En cas de lésions très étendues ou multifocales, la réalisation d'une exentération orbitaire peut être nécessaire, mais l'intérêt de cette chirurgie dans la diminution du risque de dissémination métastatique n'a jamais été prouvé [34, 35]. Dans notre étude un patient a présenté une métastase locorégionale et à distance même après exentération (Cf. figure 8). Plusieurs études ont montré que l'absence de traitement adjuvant après exérèse chirurgicale augmentait le risque de récurrence locale [33, 36]. Les deux principaux traitements adjuvants utilisés sont la cryo-application et la radiothérapie complémentaire. [37]. Concernant la radiothérapie complémentaire, la curiethérapie permet de réduire le risque de récurrence locale avec des effets secondaires acceptables. Ces techniques peuvent même être utilisées en cas d'envahissement de la cornée et de la sclère ce qui peut éviter une chirurgie délabrante chez le patient [38]. La protonthérapie, technique d'irradiation homogène et ultraprécise, donne aussi de très bons résultats [39]. Dans notre série les patients avec mélanome du limbe ont bénéficié d'une cryothérapie des berges d'exérèse, du lit tumoral, et pour les patients exentérés d'une radiothérapie externe. Les patients avec invasion sclérale profonde ont bénéficié d'une énucléation. La protonthérapie et la curiethérapie restent non disponibles au Maroc et nos patients avec un niveau économique faible n'ont pas pu se permettre un traitement à l'étranger.

En cas de mélanose primitive acquise avec atypies qui présente une lésion précancéreuse du mélanome malin. Il n'y a pas actuellement de consensus concernant la meilleure prise en charge. Pour certains auteurs, en cas de lésions peu étendues (inférieures à un quadrant horaire), on peut se contenter d'une surveillance. En cas de lésions plus étendues ou évolutives, la classique exérèse chirurgicale (avec ou sans greffe de membrane amniotique), associée à une cryo-application, a actuellement tendance à être remplacée par des biopsies (éventuellement multiples) associées à une chimiothérapie topique. Ces chimiothérapies topiques présentent l'avantage de traiter l'ensemble de la conjonctive, y compris les zones d'infiltrations mélanocytaires intra-épithéliales achromes non visibles cliniquement ; par contre, elles sont inefficaces sur les proliférations sous-épithéliales. Elles représentent donc une bonne alternative à l'exérèse chirurgicale en cas de mélanose primitive acquise avec atypies, en particulier en cas d'atteinte diffuse ou multifocale. La molécule la plus utilisée est la Mitomycine C [40,41].

Le bilan d'extension des patients à risque métastatique comprend en général la palpation des aires ganglionnaires, une imagerie cervicale, thoracique, hépatique et parfois cérébrale. Le type d'imagerie (échographie, scanner ou IRM) varie selon les équipes. L'intérêt de la biopsie du ganglion lymphatique sentinelle (qui a pour but d'identifier les patients présentant une micrométastase ganglionnaire infraclinique) reste controversé [42]. Il n'y a pas actuellement de consensus sur quand et à qui le proposer, et si 45 % des patients métastasent au niveau du ganglion lymphatique avant de développer des métastases viscérales, 50 % à l'opposé métastasent en premier lieu au niveau viscéral [43]. La

place du PET scan corps entier reste encore mal définie. Il a été montré qu'il était supérieur à l'imagerie classique pour dépister les métastases systémiques, en particulier les atteintes osseuses, mais son utilisation reste limitée du fait de son coût élevé, des faux négatifs et de son manque de spécificité [44, 45].

Conclusion

La prise en charge des tumeurs malignes du limbe passe d'abord par un examen clinique minutieux, une prise en charge chirurgicale adéquate et un traitement complémentaire par radiothérapie, sans oublier le rôle de la chimiothérapie topique en cas de carcinome in situ. Dans notre contexte l'enucléation et l'exentération restent de pratique courante vu le stade avancé de découverte de la tumeur et l'absence de radiothérapie ultra-précise. La création d'un centre d'onco-ophtalmologie au Maroc est donc indispensable. Une sensibilisation de la population à travers les médias s'avère indispensable pour la prévention des facteurs de risque surtout l'exposition solaire et pour la consultation précoce en cas de masse du limbe d'apparition récente.

**Bibliographie**

- [1] Shields C.L., Shields J.A. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004 ; 49 : 3-24
- [2] Newton R et al. Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of squamous cell carcinoma of the eye. *Lancet* 1996 ; 347 : 1450-1.
- [3] Carrilho C et al. Human papillomaviruses in intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the conjunctiva : a study from Mozambique. *Eur J Cancer Prev* 2013 ; 22 : 566-8.
- [4] Carreira H et al. HIV and HPV infections and ocular surface squamous neoplasia : systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2013 ; 109 : 1981-8.
- [5] Kiire CA, Dhillon B. The aetiology and associations of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Br Ophthalmol.* 2006;90:109-13.
- [6] Lee GA, Williams G, Hirst LW, Green AC. Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia. *Ophthalmology.* 1994;101:360-4.
- [7] Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol* 2004 ; 49 : 3-24
- [8] Weinstein JE, Karp CL. Ocular surface neoplasias and human immunodeficiency virus infection. *Curr Opin Infect Dis* 2013 ; 26 : 58-65.
- [9] Janin- Manificat H, et al. Conjunctival epidermoid carcinoma revealed by a chronic limbic corneal ulceration. *J Fr Ophtalmol* 2011 ; 34 : 108-12.
- [10] Rootman DB, et al. Intraocular extension of conjunctival invasive squamous cell carcinoma after pterygium surgery and cataract extraction. *Eye Contact Lens* 2012 ; 38 : 133-6.
- [11] Arend N, et al. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Ophthalmology* 2013 ; 110 : 57-60.
- [12] Paul T. Finger ; Hoai Viet Tran, ; Roger E. Turbin and al. High-frequency ultrasonographic evaluation of conjunctival intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(2):168-172.
- [13] Yousef YA, Finger PT. Squamous carcinoma and dysplasia of the conjunctiva and cornea : an analysis of 101 cases. *Ophthalmology* 2012 ; 119 : 233-40.
- [14] Kivela T, Kujala E. Prognostication in eye cancer : the latest tumor, node, metastasis: classification and beyond. *Eye (Lond)* 2013 ; 27 : 243-52.
- [15] Mauriello JA Jr, Abdelsalam A, McLean IW. Adenoid squamous carcinoma of the conjunctiva: a clinicopathological study of 14 cases. *Br J Ophthalmol* 1997 ; 81 : 1001-5.
- [16] Brownstein S. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva with intraocular invasion. *Ophthalmology* 1981 ; 88 : 1226-30
- [17] Ramonas KM et al. Successful treatment of intraocularly invasive conjunctival squamous cell carcinoma with proton beam therapy. *Arch Ophthalmol* 2006 ; 124 : 126-8.
- [18] Caujolle JP et al. Surgery and additional protontherapy for treatment of invasive and recurrent squamous cell carcinomas : technique and preliminary results. *J Fr Ophtalmol* 2009 ; 32 : 707-14.
- [19] Graue GF, Tena LB, Finger PT. Electron beam radiation for conjunctival squamous carcinoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2011 ; 27 : 277-81.
- [20] Sanchez- Perez JL, Fuentes- Sanchez C, Acosta- Acosta B. Conjunctival corneal intraepithelial neoplasia (Bowen disease) treated with orthovoltage. *Cornea* 2011 ; 30 : 474-6.
- [21] Stannard C et al. Radiotherapy for ocular tumours. *Eye (Lond)* 2013 ; 27 : 119-27.
- [22] Aronow ME, Singh AD. Radiation therapy : conjunctival and eyelid tumors. *Dev Ophthalmol* 2013 ; 52 : 85-93.
- [23] Robinson JW et al. Conjunctival mucoepidermoid carcinoma in a patient with ocular cicatricial pemphigoid and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2006 ; 51 : 513-9.
- [24] Shields CL, et al. chemoreduction with topical Mitomycin C prior to resection of an extensive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch ophthalmol* 2005;123:109-13
- [25] Kim JW, Abramson JH. Topical treatment options of conjunctival neoplasms. *Clin ophthalmol* 2008;2:503-15
- [26] Rozenman Y, Frucht-Pery J. treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia with topical drugs of mitomycin C. *Cornea* 2000;19:1-6
- [27] Isager P et al. Uveal and conjunctival malignant melanoma in Denmark, 1943-97: incidence and validation study. *Ophthalmic Epidemiol* 2005;12:223-32
- [28] Shields CL et al. Conjunctival melanoma : risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 1497-507.
- [29] Tuomaala S, Kivela T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 816-21
- [30] Shousha MA et al. Diagnosis of ocular surface lesions using ultra high resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2013 ; 120 : 883-91
- [31] Kenawy N et al. Conjunctival melanoma and melanocytic intra-epithelial neoplasia. *Eye (Lond)* 2013 ; 27 : 142-52
- [32] Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol* 1997 ; 115 : 808-15.
- [33] Damato B, Coupland SE. An audit of conjunctival melanoma treatment in Liverpool. *Eye (Lond)* 2009 ; 23 : 801-9.
- [34] Shields CL et al. Conjunctival melanoma : risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 1497-507.
- [35] Paridaens AD et al. Orbital exenteration in 95 cases of primary conjunctival malignant melanoma. *Br J Ophthalmol* 1994 ; 78 : 520-8.
- [36] Werschnik C, Lommatzsch PK. Long term follow up of patients with conjunctival melanoma. *Am J Clin Oncol* 2002 ; 25 : 248-55.
- [37] De Potter P et al. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma : a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol* 1993 ; 77 : 624-30.
- [38] Walsh- Conway N, Conway RM. Plaque brachytherapy for the management of ocular surface malignancies with corneal invasion. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009 ; 37 : 577-83.
- [39] Wuestemeyer H et al. Proton radiotherapy as an alternative to exenteration in the management of extended conjunctival melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006 ; 244 : 438-46
- [40] Kurlı M, Finger PT. Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia : 12 years' experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005 ; 243 : 1108-14.
- [41] Pèr J, Frucht- Pery J. The treatment of primary acquired melanosis (PAM) with atypia by topical Mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 2005 ; 139 : 229-34.
- [42] Cohen VM et al. Prospective study of sentinel lymph node biopsy for conjunctival melanoma. *Br J Ophthalmol* 2013 ; 97 : 1525-9
- [43] Tuomaala S, Kivela T. Metastatic pattern and survival in disseminated conjunctival melanoma: implications for sentinel lymph node biopsy. *Ophthalmology* 2004 ; 111 : 816-21.
- [44] Kurlı M, Chin K, Finger PT. Whole body 18 FDG PET/CT imaging for lymph node and metastatic staging of conjunctival melanoma. *Br J Ophthalmol* 2008 ; 92 : 479-82.
- [45] Esmaeli B. Regional lymph node assessment for conjunctival melanoma : sentinel lymph node biopsy and positron emission tomography. *Br J Ophthalmol* 2008 ; 92 : 443-5.