



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN

**TRATAMIENTO DE PAPILOMATOSIS LARÍNGEA CON
MITOMICINA C POSTERIOR A LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA**

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA
PRESENTA:
DRA. SARA MARTÍNEZ ZEPEDA

Facultad de Medicina



MÉXICO D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA MARCELA GONZALEZ DE COSSIO ORTIZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. RAFAEL MANUEL NAVARRO MENESES
PROFESOR TITULAR

DR. JOEL CRUZ HERNANDEZ
PROFESOR ADJUNTO

DR. RAFAEL ORDOÑEZ GARCÍA
ASESOR DE TESIS

DRA. SARA MARTÍNEZ ZEPEDA
MÉDICO RESIDENTE Y AUTOR

ÍNDICE.

RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	8
OBJETIVOS	11
DISEÑO METODOLÒGICO	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIÓN	21
BIBLIOGRAFÍA	22
ANEXO	24

RESUMEN.

TÍTULO: Tratamiento de la papilomatosis laríngea con Mitomicina C posterior a la resección quirúrgica.

OBJETIVO: Determinar si es posible modificar el curso y recurrencia de la enfermedad en pacientes con papilomatosis laríngea, quienes fueron sometidos a cirugía para resección de lesiones obstructivas en la vía aérea.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, descriptivo y abierto, entre los pacientes con diagnóstico de papilomatosis laríngea que acudieron al servicio de Otorrinolaringología del CMN 20 de Noviembre ISSSTE, entre los meses de marzo 2003 y agosto de 2006. Estos pacientes se sometieron a resección quirúrgica de las lesiones, y aplicación de mitomicina C local. Los pacientes fueron revisados a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses del procedimiento, mediante laringoscopia indirecta con flexible, para observar la recurrencia local de la enfermedad.

RESULTADOS: Se encontraron un total de 44 pacientes con diagnóstico histopatológico de papilomatosis laríngea. 22 pacientes fueron del sexo femenino y 22 al sexo masculino. Las edades oscilaron entre los 3 y los 80 años con una media de 30.27 años. Todos habían requerido cirugía previa, cuando menos en una

ocasión. Después de la resección quirúrgica la luz glótica fue del 50 al 100% con una media de 91.81%.

La recurrencia total se presentó en 28 pacientes (70%), de estos 16 mujeres (57.14%) y 12 hombres (42.85%)..

La recurrencia observada de la enfermedad por tiempo fue: a los 3 meses en 9 pacientes (22.5%); a los 6 meses en 6 pacientes (15%); a los 12 meses en cuatro pacientes (10%); a los 24 meses en seis pacientes (15%); a los 36 meses en tres pacientes mas (7.5%).

Al momento del corte del estudio no habia recurrencia en un total de 16 pacientes, por lo que se encontró un periodo libre de enfermedad al menos de 36 meses.

CONCLUSIÓN: La papilomatosis laríngea es una patología recurrente y difícil de tratar. La Mitomicina C, utilizada tópicamente aumenta el periodo libre de enfermedad, disminuye la necesidad de nuevas cirugías, disminuyendo la severidad de los casos e incrementando la calidad de vida de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Papilomatosis laríngea, mitomicina C, tratamiento.

SUMMARY.

TITLE: Laryngeal papillomatosis treatment with mitomycin C, after surgical resection.

OBJECTIVE: To determine if it is possible to modify the outcome and recurrence of laryngeal papillomatosis, in patients who underwent surgery for resection of tumors which block the airway.

MATERIAL AND METHODS: A prospective, experimental, descriptive and open study was made among the patients with laryngeal papillomatosis, in the Otolaryngology service in CMN 20 de Noviembre ISSSTE, between March 2003 and August 2006. These patients underwent surgery of the papillomas, with application of local mitomycin. The patients were reviewed at the 3, 6, 12, 24 and 36 months after procedure, by flexible fiberoptic nasopharyngoscope to assess recurrence of sickness.

RESULTS: We found 44 patients with histopathological diagnosis of laryngeal papillomatosis. 22 were female and 22 were male. The ages ranged between 3 and 80 years with a mean of 30.27 years. All the patients required surgery prior this study was made. After surgical resection the glottic lumen ranged between 100% with a mean of 91.81%.

The global recurrence occurred in 28 patients (70%), 16 female (57.14%) and 12 male (42.85%).

The recurrence of laryngeal papillomatosis by time was: at 3 months in 9 patients (22.5%); at 6 months in 6 patients (15%); at 12 months in 4 patients (10%); at 24 months in 6 patients (15%); at 36 months in 3 patients (7.5%).

At the moment of the study there was no recurrence in 16 patients, so we found a 36 months period free of sickness.

CONCLUSIONS: The laryngeal papillomatosis it's a recurrent and hard to eradicate. The mitomycin, locally used increases the time free of sickness, reduces the need of a new surgery, and increases the quality of life of patients.

KEY WORDS: Laryngeal papillomatosis, mitomycin, treatment

INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea recurrente es un padecimiento causado por el virus del papiloma humano (VPH). Es la neoplasia benigna laríngea más común en niños.¹ Se conocen actualmente 98 serotipos del VPH. Los implicados en la invasión a la mucosa respiratoria son el 6 y el 11. El 16 y el 18 también se han observado como causales de papilomatosis respiratoria recurrente con tendencia a la transformación maligna.^{1,2}

La incidencia es de 4.3 por 100 000 niños en EU y una distribución igual en ambos sexos¹. Es una entidad que se presenta tanto en la infancia como en la vida adulta y se observa con dos picos de frecuencia, uno a los 5 años de edad y el otro entre 20 y 30 años de edad.¹ Se describen tres tipos clínicos en base al inicio del padecimiento, el primero es aquel de inicio en la juventud, el segundo es de inicio en la vida adulta y el tercero es el de inicio en la juventud persistiendo en la vida adulta ¹. La papilomatosis respiratoria recurrente de inicio en la infancia suele ser más agresiva pero con

tendencia a la remisión hacia la vida adulta. En un estudio realizado para determinar los factores de riesgo en la población pediátrica y la asociación clínica entre el serotipo viral y la evolución clínica, se observó que aquellos pacientes que se diagnosticaron antes de los tres años y los infectados por el VPH 11 presentaron una evolución clínica menos favorable, requiriendo incremento en la terapia adyuvante y aumento en el número de cirugías requeridas para retirar las lesiones laríngeas.¹ Se ha reportado que al menos el 50% de los niños con papilomatosis laríngea recurrente, requieren más de 10 procedimientos quirúrgicos y el 7% requieren más de 100 durante toda su vida.¹ El mecanismo de transmisión aún no está totalmente establecido, se ha observado que el 10% tiene antecedente de infecciones genitourinarias asintomáticas del papiloma humano, esta frecuencia aumenta en mujeres embarazadas. También se presenta con una alta incidencia en infantes cuyas madres tienen condilomas acuminados en región genital y que fueron obtenidos por parto vaginal, sin embargo se han reportado casos en los que fueron obtenidos por cesárea y presentaron papilomas laríngeos. Clínicamente

se manifiesta con disfonía, estridor y disnea en grado variable, que de acuerdo al grado de obstrucción.¹

Histológicamente se trata de proyecciones histopatológicas de epitelio escamoso plano estratificado queratinizado sobre un núcleo fibrovascular. Las células características son los Koilocitos (células vacuolazas con inclusiones citoplasmáticas claras), cuyos cambios se atribuyen a la presencia de infección viral ^{1,7}.

En cuanto al tratamiento se ha establecido médico y quirúrgico. El uso de interferón alfa y la resección quirúrgica con laser CO2 se han descrito como los más eficaces para el control de esta entidad.^{1,2,3,4,14} Sin embargo otras modalidades de tratamiento como el uso de antineoplásicos también se han estudiado.

La mitomicina C es un antibiótico antineoplásico derivado de *Streptomyces caespitosus*, que inhibe la síntesis del DNA, la proliferación celular y la proliferación de fibroblastos⁵. Es por estas propiedades que se ha propuesto distintas aplicaciones terapéuticas como para el tratamiento de pterigión y cicatrices por glaucoma en oftalmología⁶, prevención de estenosis glótica en comisura anterior⁷, estenosis laringotraqueal⁸, disminución de la fuerza de la cicatriz en piel⁹. Para

tratamiento de la papilomatosis se han descrito algunos estudios con buenos resultados para papiloma conjuntival aplicándolo de manera tópica evitando así efectos sistémicos colaterales^{10,11,12}.

Por lo tanto decidimos realizar un estudio aplicando mitomicina tópica en la laringe posterior a la resección quirúrgica de papilomas y dar un seguimiento a 36 meses para evaluar los periodos libres de enfermedad.

OBJETIVOS

Determinar si es posible modificar el curso y recurrencia de la enfermedad en pacientes con papilomatosis laríngea, quienes fueron sometidos a cirugía para resección de lesiones obstructivas en la vía aérea.

Se identificará la frecuencia y el tiempo que tardan en recurrir las lesiones papilomatosas sobre la laringe de pacientes sometidos a cirugía; a las que se les aplicó mitomicina C tópica, con la finalidad de inhibir la proliferación de fibroblastos y el crecimiento de un nuevo papiloma.

Hipótesis

Si la mitomicina C es capaz de disminuir la formación de papilomas en conjuntiva, así como retardar la aparición de nueva cicatriz en estenosis traqueales al aplicarla en forma local; entonces es probable que al aplicarla sobre el epitelio laríngeo, después de la resección de papilomas, se retrase el tiempo de recurrencia de la enfermedad.

Justificación

La papilomatosis laríngea es una enfermedad benigna causada por el virus VPH subtipos 6 y 11. La morbilidad de esta enfermedad se relaciona con su alta recurrencia así como con obstrucción de la vía aérea superior, que en algunos casos puede llevar a la falla respiratoria y la muerte. La alta recurrencia de esta enfermedad hace el tratamiento difícil, prolongado y frustrante tanto para el médico como el paciente. La mayoría de los pacientes requieren múltiples cirugías, comúnmente al mes o incluso en periodos más cortos de tiempo, y tienen un alto riesgo de desarrollar secuelas permanentes en la laringe como la estenosis, lesiones de cuerdas vocales y tejido de granulación, como resultado de la cirugía.

Por lo anterior es importante conocer si es posible limitar la recurrencia de la enfermedad posterior a la cirugía, mediante la aplicación de Mitomicina C local sobre las áreas donde se ha resecado un papiloma. Lo que redundaría en mejoría en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, con un incremento en la calidad de vida del paciente.

Diseño metodológico

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, descriptivo y abierto, entre los pacientes con diagnóstico de papilomatosis laríngea que acudieron al servicio de Otorrinolaringología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE, en el periodo de tiempo comprendido entre los meses de marzo 2003 y agosto de 2006.

Identificamos 44 pacientes con diagnóstico de papilomatosis laríngea, confirmado por estudio histopatológico el cual se obtuvo de una intervención quirúrgica previa. Estos pacientes se sometieron a resección con técnica fría (microcirugía laríngea con colocación de laringoscopio rígido y resección de las lesiones mediante pinzas de copa, pinzas caimán o bisturí), se realizó hemostasia con técnicas convencionales como el electrocauterio o adrenalina tópica. Al lograr la hemostasia del área quirúrgica se colocó una torunda impregnada en una solución preparada previamente de mitomicina C (0.4 mg de mitomicina C diluidos en 5 ml de solución salina al 0.9%), por aproximadamente 4 minutos. Con esto se daba por terminado el

procedimiento. Los pacientes fueron revisados a los 3, 6, 12, 24 y 36 meses del procedimiento, mediante laringoscopia indirecta con fibroscopio flexible bajo anestesia local, para observar la recurrencia local de la enfermedad. Se registraron datos sobre la presencia de nuevas lesiones sobre la laringe, tiempo de aparición de las mismas, si requirieron una nueva cirugía para resección de papilomas y si requirieron de traqueostomía en algún momento del estudio.

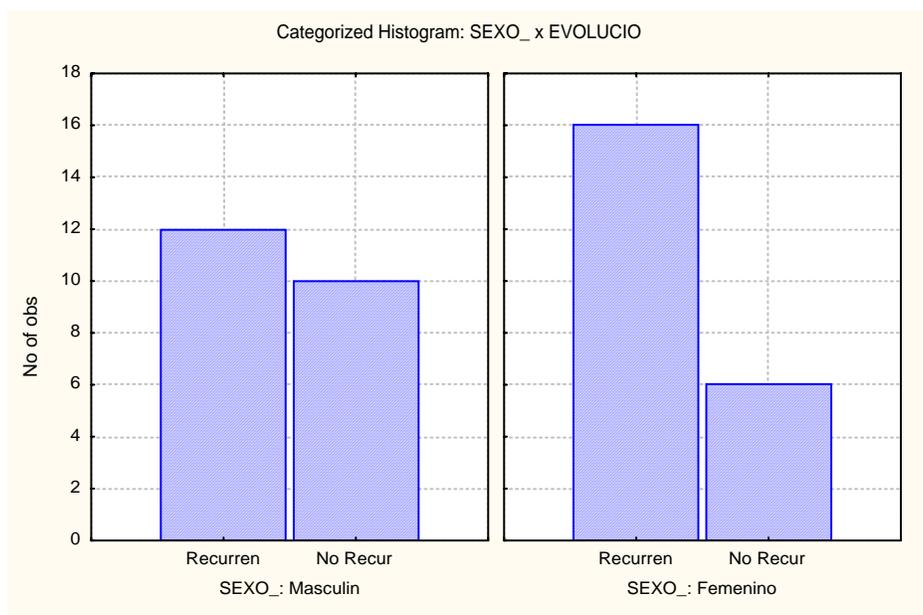
RESULTADOS.

Se encontraron un total de 44 pacientes con diagnóstico histopatológico de papilomatosis laríngea. La distribución por edad fue igual, 22 correspondieron al sexo femenino (50%) y 22 al sexo masculino (50%).^{Tabla 1} Las edades oscilaron entre los 3 y los 80 años con una media de 30.27 años.^{Tabla 2} Todos habían requerido cirugía previa, cuando menos en una ocasión, con una media de 5.97 cirugías por paciente; hubo un paciente operado en 40 ocasiones antes de entrar en este estudio.^{Tabla 3} La luz glótica prequirúrgica osciló entre el 0 y el 95%, con una media de 55.79%, después de la resección quirúrgica la luz glótica fue del 50 al 100% con una media de 91.81%^{tablas 4y5, grafica 3}. Cuatro pacientes tenían una luz glótica del 0%, por lo que requirieron de traqueotomía con anestesia local y sedación suave, para asegurar la vía aérea antes del procedimiento.

Se observó atipia celular laríngea en 4.5% de los pacientes (dos casos), uno a los tres meses posteriores a la realización de cirugía y aplicación de mitomicina, otro a los 6 meses de dichos procedimientos. Ambos

pacientes fueron sometidos a laringectomía como procedimiento curativo.

La recurrencia total de la enfermedad fue de 28 pacientes (70%), de estos 16 fueron mujeres (57.14%) y 12 hombres (42.85%) no existió diferencia significativa entre ambos sexos.



La recurrencia observada de la enfermedad a los 3 meses ocurrió en un total de 9 pacientes de los 44 incluidos en el estudio (22.5%), cinco fueron hombres (12.5%) y cuatro mujeres (10%). A los 6 meses existió recurrencia en 6 pacientes (15%), cuatro mujeres (10%) y dos hombres (5%). A los 12 meses existió recurrencia en cuatro pacientes (10%) todas fueron mujeres. A los 24 meses se observó recurrencia en seis pacientes (15%), tres hombres (7.5%) y tres mujeres (7.5%). A los 36

meses existió recurrencia en tres pacientes mas (7.5%), dos hombres (5%) y una mujer (2.5%). ^{Tabla 6}

Del grupo de pacientes que presentó recurrencia de la enfermedad, 16 pacientes (36.3%) requirieron de una nueva cirugía para resección de papilomas. A los 3 meses ninguno requirió de cirugía. A los 6 meses 2 (4.5%), un hombre (50%) y una mujer (50%). A los 12 meses 7 pacientes requirieron de cirugía 4 mujeres(57%) y 3 hombres(42%). A los 24 meses 4 pacientes requirieron cirugía, 3(75%) mujeres y 1(25%) hombre. A los 36 meses 3 pacientes requirieron de cirugía todos del sexo femenino. De este grupo de pacientes tenían como antecedente cirugías previas en múltiples ocasiones con un rango que oscila entre 3 a 24 eventos. ^{Tabla 7}

Al momento del corte, agosto de 2006 del estudio no hubo recurrencia en un total de 16 pacientes, por lo que se encontró un periodo libre de enfermedad al menos de 36 meses.

Gráfica 1



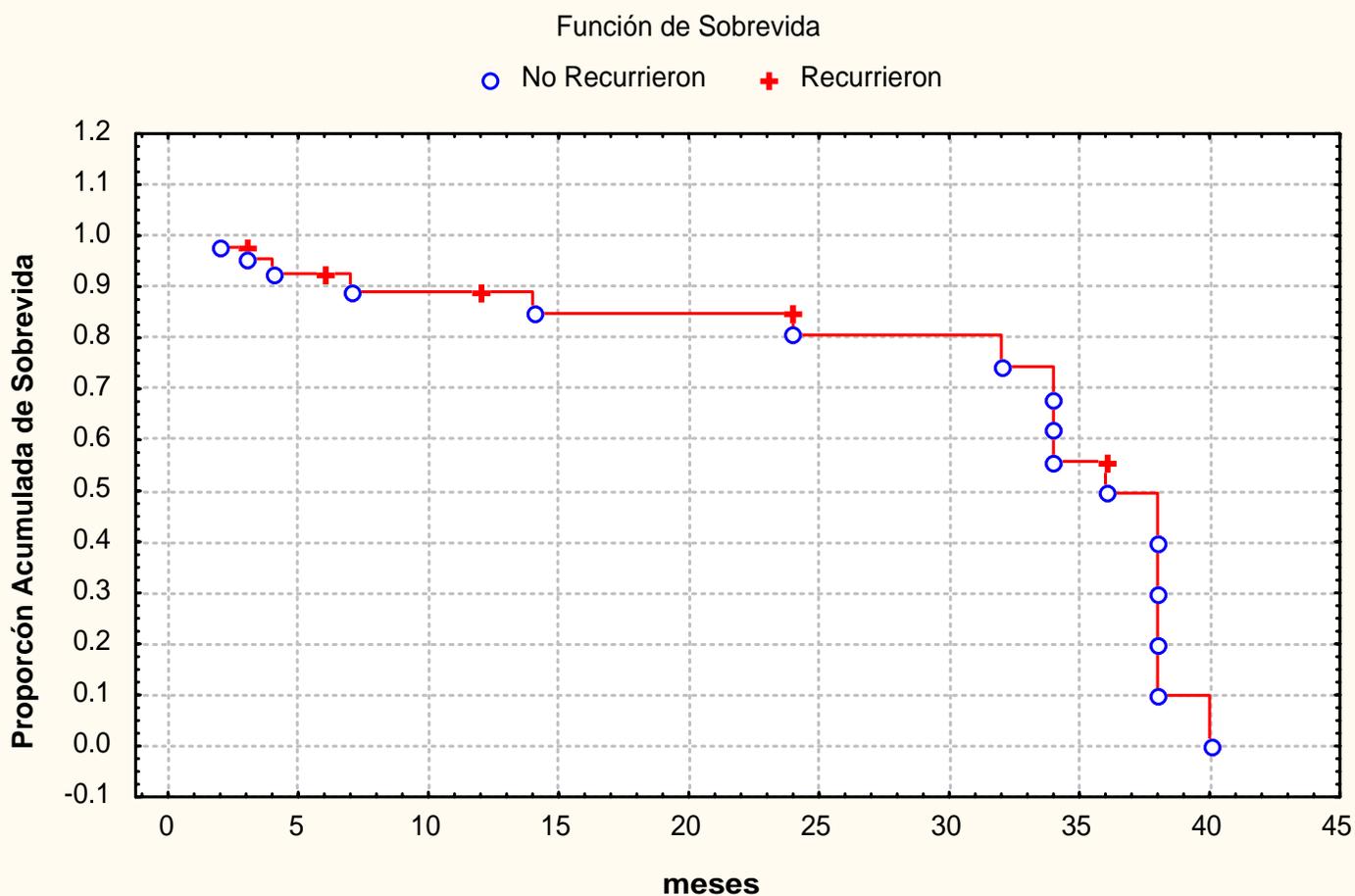
DISCUSIÓN.

No encontramos en la literatura, diseños metodológicos para evaluar la eficacia de la mitomicina C en el tratamiento de papilomatosis laringea. Nos basamos en diseños metodológicos para papilomatosis conjuntival en la que aplicaron de manera tópica mitomicina a una dilución de .4mg en 5 ml de solución fisiológica de manera semanal hasta obtener remisión total de las lesiones en conjuntiva ^{11,12}.

En un estudio diseñado para evaluar la eficacia de mitomicina en la estenosis de comisura glótica anterior a causa de distintas patologías, describen 4 pacientes con papilomatosis laringea encontrándolos con periodos libres de enfermedad entre 9 y 12 meses ⁷. En nuestro estudio evaluado a 36 meses encontramos 16 pacientes libres de enfermedad , la muestra fue estadísticamente significativa y con distribución equitativa de sexo. Para evaluar el pronóstico de periodos libres de enfermedad se aplicó una prueba estadística de sobrevivida de Kaplan y Meierer ^{gráfica 2}. En esta observamos que a 3 meses posterior a la aplicación de mitomicina la probabilidad de llegar libre de remisión es del 98%, a12 meses la probabilidad de encontrarse libre de recurrencia

es mayor al 90% y a los 36 meses del 50% con tendencia a disminuir la probabilidad en un periodo mas prolongado.

Gráfica 2



CONCLUSIÓN.

Consideramos que fue posible demostrar la naturaleza de la papilomatosis laríngea, en cuanto a que es una patología recurrente y difícil de tratar. Sin embargo también se observa que la Mitomicina C, utilizada tópicamente sobre las áreas sometidas a resección quirúrgica, en algunos casos aumenta el periodo libre de enfermedad, disminuye la necesidad de nuevas cirugías, disminuyendo la severidad de los casos e incrementando la calidad de vida de los pacientes.

Por lo tanto la propuesta de utilizar la mitomicina C como tratamiento tópico, resultó útil, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Sería interesante poder evaluar de manera comparativa con algún otro medicamento como lo es el cidofovir intralesional para observar la diferencia de eficacia, y costo beneficio de en el tratamiento de esta patología .

ANEXOS.
 TABLAS Y GRAFICOS

SEXO	No.	%
Femenino	22	50.0%
Masculino	22	50.0%
Total	44	100.0%

Tabla 1: Distribución por sexo de la población

EDAD	No.	%
3.0	1	2.3%
4.0	1	2.3%
5.0	2	4.5%
7.0	3	6.8%
9.0	3	6.8%
10.0	2	4.5%
12.0	1	2.3%
14.0	2	4.5%
15.0	3	6.8%
22.0	2	4.5%
30.0	1	2.3%
33.0	4	9.1%
34.0	1	2.3%
35.0	1	2.3%
37.0	1	2.3%
38.0	1	2.3%
40.0	2	4.5%
45.0	3	6.8%
46.0	1	2.3%
47.0	1	2.3%
50.0	1	2.3%
52.0	1	2.3%
55.0	1	2.3%
60.0	1	2.3%
62.0	1	2.3%
65.0	1	2.3%
80.0	2	4.5%
Total	44	100%

Tabla 2: Distribución por edad de la población

QXPREVIAS No. %		
-----+		
1.0	10	22.7%
2.0	8	18.2%
3.0	5	11.4%
4.0	6	13.6%
5.0	6	13.6%
7.0	2	4.5%
15.0	2	4.5%
20.0	3	6.8%
24.0	1	2.3%
40.0	1	2.3%
-----+		
Total	44	100%

Tabla 3: No de cirugías previas en los pacientes del estudio.

LUZPREQX Frec %		
-----+		
0.0	4	9.1%
20.0	2	4.5%
30.0	6	13.6%
40.0	7	15.9%
50.0	2	4.5%
60.0	3	6.8%
70.0	6	13.6%
80.0	1	2.3%
90.0	12	27.3%
95.0	1	2.3%
-----+		
Total	44	100%

Tabla 4: Luz glótica prequirúrgica

LUZPOSTQX Frec Porcent		
-----+		
50.0	2	4.5%
60.0	2	4.5%
70.0	2	4.5%
80.0	1	2.3%
90.0	10	22.7%
100.0	27	61.4%
-----+		
Total	44	100%

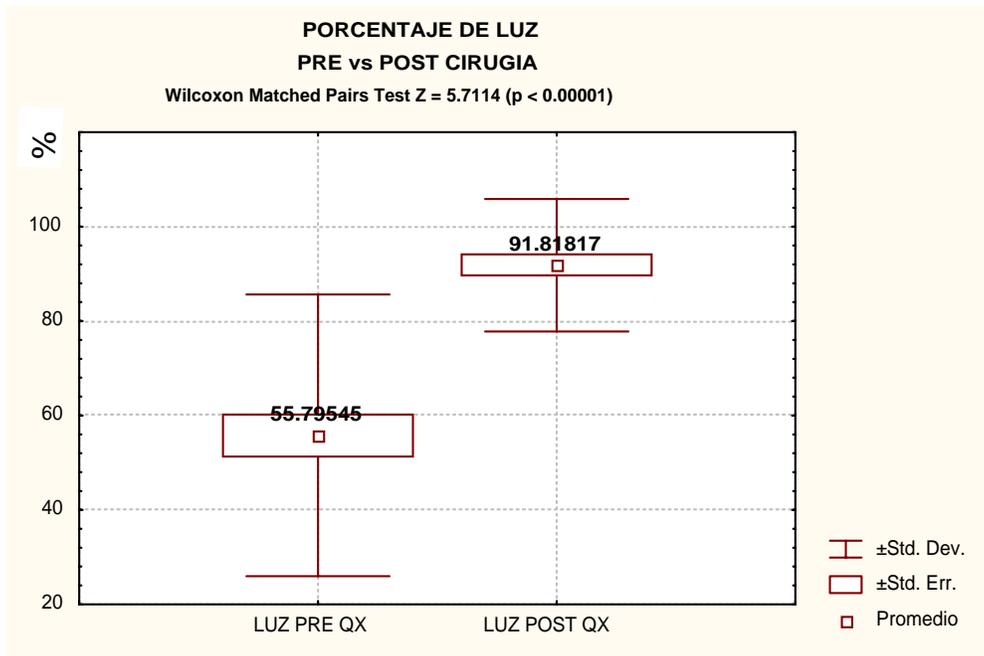
Tabla 5: Luz glótica postquirúrgica

Tiempo/ No casos	Femenino	Masculino	Total
3 meses	4	5	9
6 meses	4	2	6
12 meses	4	0	4
24 meses	3	3	6
36 meses	1	2	3
	16	12	28

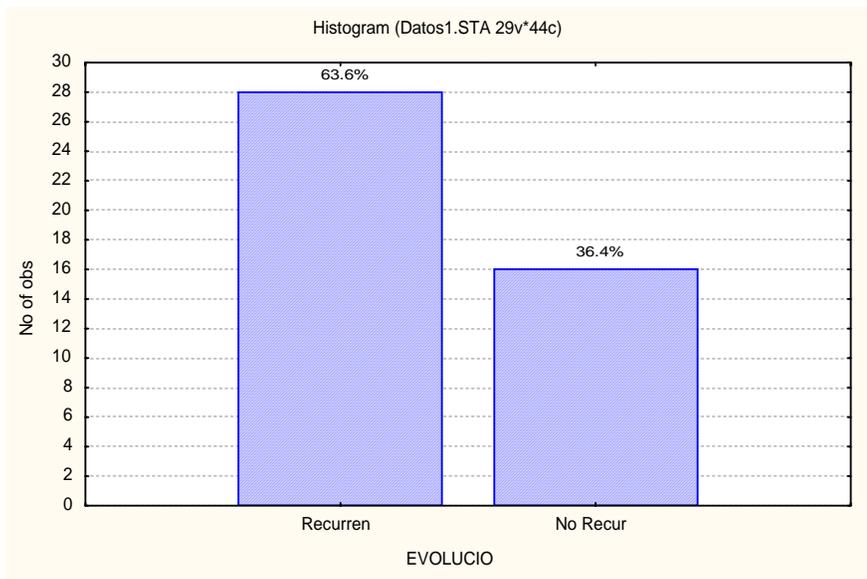
Tabla 6: Recurrencia de papilomatosis después de aplicación de Mitomicina

Tiempo/ No casos	Femenino	Masculino	Total
3 meses	0	0	0
6 meses	1	1	2
12 meses	4	3	7
24 meses	3	1	4
36 meses	3	0	3
	11	5	16

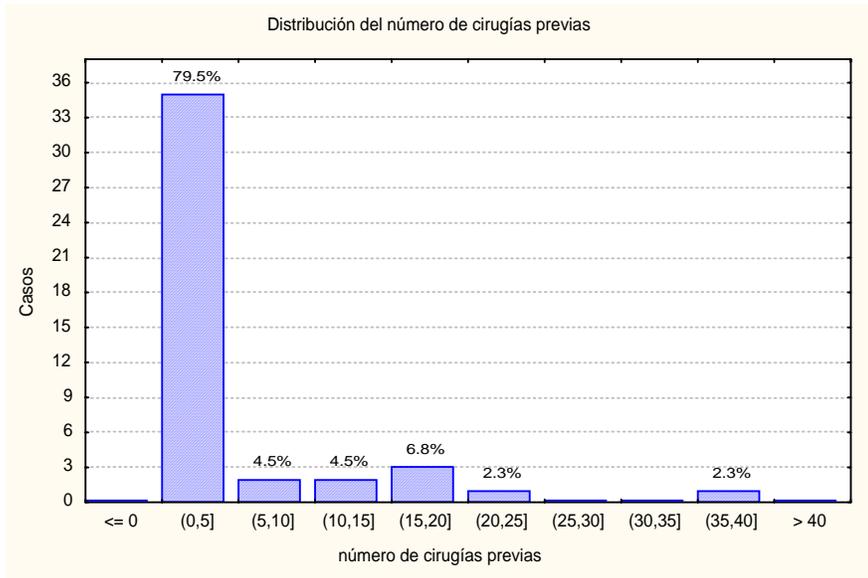
Tabla 7: Necesidad de cirugía después de la aplicación de Mitomicina



Gráfica 3 Porcentaje de luz glótica pre y postquirúrgica



Gráfica . Porcentaje de recurrencia global



Gráfica. Cirugías previas en los pacientes sometidos al estudio.

Bibliografía

- 1.-Brian J. w.,DeborahW.,Thomas Broker et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *The Laryngoscope*2004,114(11) 1-23
- 2.-Mohamad A.,William H.,David G. et al. Inhibiton of growth, transformation, and expression of human papillomavirus Type 16 E7 in Human Keratinocytes by alpha interferons.*Journal of virology*,1993; 67(6) 3396-3403
- 3.-Michaud,André-P.,Bawumanet al. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants reciving interferon-alpha. *The laryngoscope* 2004;114(7) 1231-1236
- 4.-Morgestern,Kenneth,Givan et al. Long term administration of topical interferon alfa2-(beta) in the treatmente of conjunctival squamus papilloma.*Archives of ophthalmology* 2003,121(7)1052-1053
- 5.-Hartnick,Christopher,Hartley et al. Topical mitomycin application after laryngotracheal reconstruction:A randomized, Double-blind, placebo-controlled trial.*Arch Otolaryngol Head Neck Surg.*2001.127(10) 1-9
- 6.-Eliasar,Ron,Eliachar et al. Can topical mitomycin prevent laryngotraqueal stenosis?.*The Laryngoscope* 1999;109(10) 1594-1600
- 7.-Jong L Roh,Yeo-Hoon.Prevention of anterior glottic stenosis after transoral microresection of glottic lesions involving the anterior commisure with mitomicinC.*The Laryngoscope* 2005;115,1055-1059
- 8.-Ron E.,Mencachem,Bella et al. Mitomycin does not prevent laryngotracheal repeat stenosis alter endoscopio dilation surgery:An animal study. *The laryngoscope* 2004;114,743-746

9.- Glen, Swarupa,Gadre et al. The effects of intradermal and topical mitomycin C on wound healing. Otolaryngology Head and Neck surgery 2006,135,56-60

10.-Hunter, Yuen, Emily et al. The use of postoperative topical mitomycinC in the treatment of recurrent conjunctival papilloma.Cornea 2002;21(8) 838-839.

11.-Hamza,Nasr.Deghady et al. The use of mitomycin C for respiratory papillomas: clinical,histologic and biochemical correlation.Saudi Medical Journal;2005 26(11): 1737-45

12.-Mones,Lagarde,Fhanset al. Mitomycin C: Prevention and treatment of anterior glottic synechia.Annales d oto-laryngologie et chirurgie cervico-fciale. 2004, 121(4), 229-34

13.-Kauko, Mikael, Kimo et al. Biweekly escalated, accelerated hyperfractionated radiotherapy with concomitant single- dose mitomycinC results in hig rate of local control in advanced laryngealand hipofaryngeal cancer. Am J clin oncol, 2004, 27(6) 589-594

14.-Chen,Chang,Huang et al. Adjuntive treatment with interferon (alpha)-2b, may decrease the risk of papilloma-associated conjunctival intraepithelial neoplasm recurrence. Cornea 2001,23(7) pp 726-729