

Bevacizumab Subconjuntival y su Efectividad en la Regresión de la Neovascularización Corneal Evaluado mediante Angiografía Fluoresceínica de Segmento Anterior

¹Luis F. Mejía E. MD

²Juan Carlos Gil M. MD

³Ana María Rodríguez G. MD

Recibido: 10/28/13

Aceptado: 01/30/14

Resumen

Objetivo: Evaluar objetivamente mediante el uso de angiografía de segmento anterior la reducción del grado de neovascularización corneal con la aplicación de bevacizumab subconjuntival.

Diseño: Serie de casos con intervención.

Metodología: Nueve ojos con neovascularización corneal estromal secundaria a diferentes condiciones se sometieron a la realización de angiografía fluoresceínica de segmento anterior; cuatro semanas después se aplicaron 3 dosis de bevacizumab subconjuntival limbar de 2,5 mg/0,1cc cada una sobre el

¹Oftalmólogo, Supra-Especialista en córnea y segmento anterior, Jefe del Servicio de Córnea Universidad CES, Medellín - Colombia

²Residente de Oftalmología Universidad CES, Medellín- Colombia

³Residente de Oftalmología Universidad CES, Medellín- Colombia

Presentado en el
Congreso Nacional de Residentes de Oftalmología,
Hotel Sunrise, Septiembre 12-14 del 2013,
San Andrés Islas - Colombia

AUTOR RESPONSABLE

Luis F. Mejía E.

Cra. 25 #1-31, Oficina 914.

Teléfono (4) 3177220.

Correo electrónico: lfmejia@lfmejia.com

INTERESES COMERCIALES:

Los autores no tienen interés comercial en ninguno de los materiales o procedimientos discutidos en este artículo

cuadrante comprometido con un intervalo de un mes entre cada aplicación. Cuatro semanas después se realizó una nueva angiografía. Las fotos pre-aplicación y post aplicación fueron analizadas por 3 evaluadores. Se definió como mejoría si había una mejoría $\geq 30\%$, basado en una escala de mejoría de 0 a 10.

Resultados: Se encontró un **alto** rango de variabilidad en la regresión de la neovascularización corneal (entre 3% y 92%) con un promedio de mejoría del 41% y posibilidad de falla de 44,4% independientemente de su etiología. Se obtuvieron pobres resultados en presencia de cuerpos extraños en córnea (segmentos intraestromales o suturas corneales) con una mejoría entre 3% y 7%. Pacientes sin cuerpo extraño en córnea obtuvieron una mejoría promedio de la neovascularización corneal del 70%. No hubo efectos secundarios sistémicos o locales.

Conclusion: El uso del bevacizumab subconjuntival como terapia antiangiogénica es una alternativa con buena tasa de efectividad en pacientes con neovascularización corneal sin presencia de cuerpos extraños corneales.

Palabras clave: neovascularización corneal, angiografía fluoresceínica de segmento anterior, antiangiogénesis, angio-regresión, bevacizumab.

Abstract

Purpose: To assess corneal stromal neovascularization accurately and its improvement by using anterior segment fluorescein angiography imaging after subconjunctival bevacizumab injection.

Design: Interventional case series

Methodology: An anterior segment fluorescein angiography was performed in nine eyes with stromal neovascularization secondary to different etiologies. Patients underwent subconjunctival bevacizumab injections, each one receiving three injections containing 2,5mg/0,1ml bevacizumab each, at monthly intervals. Four weeks after the last injection was applied, a new anterior segment fluorescein angiography was done; pre and post-treatment angiographies were analyzed by three ophthalmologists. A favorable outcome was defined as an improvement of 30% in corneal neovascularization based on a previously established score from 0 to 10.

Results: Findings were variable, with corneal neovascularization improving between 3% and 92% (mean improvement 41%) for all eyes included, and a 44,4% chance of failure. Poor results were obtained from eyes that had some type of intracorneal foreign body such as intracorneal ring segments (ICRS) and corneal sutures with an improvement range from 3% to 7% whereas eyes with no foreign bodies had a mean reduction in corneal neovascularization of 70%. No side effects were reported.

Conclusions: Subconjunctival Bevacizumab use as antiangiogenic therapy is an alternative with a high success rate in patients without intracorneal foreign bodies, although it is clearly not as effective in patients with foreign body-induced neovascularization.

Keywords: neovascularization, anterior segment fluoresceinic angiography, antiangiogenesis, angio-regression, bevacizumab.

Introducción

La córnea es un tejido transparente e inmunoprivilegiado gracias a su avascularidad^(1, 2). El balance entre factores angiogénicos y proangiogénicos es el determinante de esta propiedad^(1, 2). Entidades como la inflamación crónica, la hipoxia, las infecciones, el trauma y la insuficiencia limbar favorecen la producción de factores proangiogénicos que alteran el balance normal y por tanto, desencadenan el desarrollo de vasos corneales a partir de vasos limbares preexistentes^(3, 4).

La etiología más frecuente de la neovascularización corneal es la queratitis infecciosa, el uso crónico de lentes de contacto y la queratoplastia⁽¹⁾. Esta neovascularización es causa de disminución visual, depósitos lipídicos y cicatrización corneal. Además, aumenta el riesgo de rechazo corneal luego de queratoplastia^(5, 6).

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es el principal mediador de neovascularización en animales y humanos; ya desde hace varios años se demostró su papel en la neovascularización corneal⁽³⁾. El VEGF es una glicoproteína dimérica de 48 kilodaltons (kd) con al menos 5 isoformas distintas. De éstas, el VEGF-A es el principal estimulador de angiogénesis de vasos sanguíneos pero también tiene papel importante en linfangiogénesis^(7, 8); es secretado por macrófagos, fibroblastos, linfocitos T, células del epitelio pigmentado retinal, células epiteliales y endoteliales y células tumorales⁽⁷⁾.

A pesar del papel importante del VEGF en la neovascularización corneal, existen otros factores proangiogénicos tales como el factor básico de crecimiento de fibroblastos (BFGF), el factor transformante de crecimiento beta (TGF-β) y metaloproteinasas de matriz^(2, 4, 9).

Los tratamientos no farmacológicos actuales para la neovascularización corneal incluyen injerto de limbo⁽¹⁾, fotocoagulación láser^(1, 10), electrocauterización⁽¹⁾ y terapia fotodinámica^(11, 12). Dentro de las opciones farmacológicas están los antiinflamatorios esteroideos^(2, 13, 14) y no esteroideos tópicos^(1, 15, 16), Ciclosporina A^(17, 18, 19) y antiangiogénicos^(2, 3, 8, 9, 20, 21).

Los medicamentos antiangiogénicos usados para el tratamiento de la neovascularización corneal incluyen ranibizumab (Lucentis, Genetech/Roche), bevacizumab (Avastin, Genetech/Roche) y pegabtanib (Macugen, EyeTech, Inc)^(1, 2, 3). Los estudios realizados con estos 3 antiangiogénicos han mostrado resultados similares en cuanto a efectividad; la dosis y la frecuencia de aplicación varía con la vía de aplicación, ya sea tópica, intraestromal o subconjuntival y hasta el momento la regresión de neovasos corneales ha sido similar con las diferentes vías de aplicación usadas^(22, 23, 24, 25, 26, 27).

Metodología

Nueve ojos de ocho pacientes con neovascularización corneal estromal secundaria a diferentes condiciones (Tabla 1) se sometieron a la realización de angiografía fluoresceínica de segmento anterior y posteriormente a la aplicación seriada de bevacizumab subconjuntival paralimbar, para finalmente realizar una segunda angiografía luego de la última aplicación del medicamento.

Los criterios de inclusión fueron: neovascularización estromal, mayores de 15 años y habilidad para firmar consentimiento informado. Los pacientes no presentaban enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial ni patologías corneales que pudieran

ser exacerbadas por el bevacizumab tales como defectos epiteliales persistentes.

A todos los pacientes se les llenó el registro de historia clínica con datos como edad, diagnósticos, agudeza visual (AV), examen biomicroscópico, presión intraocular y evaluación del fondo de ojo.

Antes del inicio del protocolo de aplicación del medicamento a todos los pacientes, se obtuvo un consentimiento informado y se les realizó una angiografía fluoresceínica del segmento anterior, así: se inyectaron 4 cc de fluoresceína sódica al 10% en la vena cubital y se tomaron fotografías con filtro amarillo y luz azul cobalto con una lámpara de hendidura Haag-Streit 900P-BQ. A los pacientes que se someterían a aplicación de antiangiogénico bilateral, se les realizó la angiografía en dos tiempos diferentes.

Se realizó un esquema de aplicación de bevacizumab subconjuntival de 2,5 mg (0,1 cc), por 3 dosis, con un intervalo de 4 semanas entre una y otra. La aplicación fue realizada bajo la visualización directa con lámpara de hendidura en el consultorio; se utilizó una jeringa de insulina con aguja calibre 31, previa asepsia y aplicación de anestesia tópica. Se identificó el cuadrante comprometido y allí el vaso estromal de mayor calibre o vaso arterial principal a nivel del limbo, punto donde se inyectó la cantidad descrita del medicamento. Si se encontraba más de un cuadrante comprometido, se dividió la dosis total y se inyectó bevacizumab subconjuntival adyacente al vaso principal en cada cuadrante.

Un examinador evaluó los pacientes en cada visita. En cada una de éstas, se realizó biomicroscopía y toma de PIO. Luego de 4 semanas de la última aplicación, se realizó una nueva angiografía de segmento anterior. El objetivo principal fue evaluar el cambio en la

neovascularización corneal entre la angiografía pre-aplicación y la post-aplicación según 3 criterios: ausencia de fuga temprana del medio de contraste, disminución del calibre vascular y discontinuidad u obliteración vascular.

Las imágenes angiográficas de cada paciente (foto pre-aplicación y foto post-aplicación de fases angiográficas iguales) fueron analizadas por tres evaluadores independientes. Para estandarizar los resultados se calificó como 10 la neovascularización inicial de cada paciente (imagen pre-aplicación) y así se calificó la mejoría en la neovascularización en la imagen angiográfica post-aplicación en una escala de 0 a 10, donde 0 era resolución total y 10 ausencia de mejoría (igual al estado pre), según los criterios previamente descritos.

Luego se realizó el promedio de las evaluaciones de los 3 examinadores y según esto se definió el porcentaje de mejoría para cada paciente. Se calificó como significativa si presentaba una mejoría mayor al 30%.

Resultados

Se evaluaron 9 ojos de 8 pacientes, los cuales completaron las visitas del protocolo establecido (Tabla 1).

La etiología de la vascularización corneal en 6 ojos fue antecedente de queratoplastia laminar profunda (QPLP), uno de los cuales aún tenía algunas suturas; 2 ojos con segmentos intraestromales y 1 ojo con antecedente de LASIK miópico con vascularización hasta el lenticulo de etiología desconocida (Tabla 2). Todos presentaban neovascularización estromal.

El porcentaje general de mejoría reveló un amplio rango de variabilidad en la regresión de la neovascularización corneal (entre 3% y

92%) (Tabla 2), con un promedio de mejoría del 41% independientemente de su etiología.

De los nueve ojos, cuatro tuvieron una mejoría inferior al 30% mostrando posibilidad de falla terapéutica en el 44.4%. Los resultados más pobres en este estudio en cuanto a la mejoría se obtuvieron en los pacientes que presentaban cuerpos extraños intracorneales (segmentos intraestromales, suturas) (Foto 1), con una mejoría entre el 3% y el 7%.

En contraposición, los pacientes que no tenían cuerpos extraños en la córnea presentaron una mejoría promedio de la neovascularización del 70% (Tabla 3) (Foto 2).

Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios nocivos a la aplicación de bevacizumab subconjuntival.

Discusión

El presente estudio es el primero en realizar una valoración objetiva mediante el uso de angiografía de segmento anterior en la regresión de la neovascularización corneal utilizando agentes antiangiogénicos, evidenciando que hay una reducción significativa de la neovascularización corneal con el uso de bevacizumab subconjuntival.

Ya se ha planteado en estudios anteriores, la mayoría reportes de caso, que el uso del bevacizumab tópico, intraestromal o subconjuntival logran algún grado de regresión de la vascularización corneal; sin embargo, sus resultados son obtenidos mediante el análisis de imágenes, fotografías o software para cálculo del área total de vasos⁽²²⁻²⁷⁾ que no evalúan factores tan importantes como la fuga temprana del medio de contraste, el calibre y la obliteración vascular segmentaria, que son de gran valor

para definir si existe o no actividad vascular.

Estudios realizados a partir de tratamiento con bevacizumab tópico demostraron una reducción significativa del área de neovascularización y calibre de los vasos sin efectos secundarios sistémicos o locales^(22,23). La concentración usada fue de 0.5%-1%, 2 a 4 veces al día por 4 a 6 semanas. Sin embargo, es cuestionable la penetración y la profundidad que alcanza el antiangiogénico y el riesgo de epitelopatía corneal es importante⁽²⁸⁾.

De igual forma, el tratamiento con bevacizumab subconjuntival en dosis de 2,5 mg a 5 mg, de 1 a 3 dosis aplicadas con intervalo de 3 a 4 semanas ha demostrado reducción significativa en el área de neovascularización y el calibre de los vasos^(24, 25, 29-32); esta técnica es fácil de realizar en el consultorio bajo visualización directa en lámpara de hendidura con aplicación de anestesia tópica, la absorción subconjuntival del medicamento es más predecible y se obviaría la limitación en la penetración del epitelio corneal intacto por peso molecular del medicamento⁽²⁰⁾.

Estudios más recientes han planteado el uso del bevacizumab intraestromal como la mejor vía de tratamiento, argumentando mayor exposición de los vasos al medicamento a partir de la inyección directa de unas dosis conocida y sin la barrera de penetración del epitelio corneal intacto⁽²⁷⁾; sin embargo, los resultados obtenidos en la disminución del área de vascularización corneal son comparables a aquellos mediante la vía tópica y subconjuntival. En la aplicación intracorneal se han usado a dosis de 100 mcg a 2.5 mg, de 1 a 3 dosis, con intervalo de 4 semanas^(25, 26, 27).

En nuestro estudio, como en los previos, la regresión de la neovascularización con el uso de antiangiogénico es significativa, pero

parcial: 41% de efectividad en el grupo en general y 70% en el subgrupo sin cuerpos extraños intracorneales. Esto es explicado por las bases fisiológicas y bioquímicas ampliamente descritas en la literatura donde el VEGF es el factor pro-angiogénico más importante pero existen otros factores pro-angiogénicos que no son bloqueados con el uso de anti VEGF tales como el BFGF, factor TGF-B y metaloproteinasas de matriz, entre otros ⁽¹⁻⁴⁾. Además, la inhibición del VEGF no es total debido a que los medicamentos anti-angiogénicos actuales solo actúan contra la isoforma A del VEGF ⁽²¹⁾. Un factor determinante de pobre respuesta al tratamiento es la presencia de cuerpos extraños en la córnea (segmentos intraestromales, suturas, etc), debido a la persistencia del estímulo angiogénico que ellos implican ^(34, 35).

Es importante aclarar que la angio-regresión sólo es efectiva en vasos de reciente aparición y crecimiento activo, ya que una vez formados los

pericitos vasculares el agente antiangiogénico pierde efectividad ⁽²¹⁾.

Se muestra así una muy buena alternativa para el manejo de la neovascularización corneal con el bevacizumab y los resultados obtenidos en el presente estudio. Se debe tener en claro que la angio-regresión no es su efecto más destacado; sin embargo, sí se presenta una inhibición de la neovascularización con franca disminución de la actividad en los vasos ya existentes evidenciado por menor fuga temprana, disminución del calibre e incluso obliteración vascular.

Se abre así una posibilidad para la combinación de las terapias descritas que nos lleven a alcanzar los objetivos que más buscamos como son angioregresión y antiangiogénesis. Así pues, terapias como el uso del láser, la reconstrucción limbar y la queratectomía ^(1, 2, 10, 11, 12) acompañado de aplicación bevacizumab subconjuntival en el esquema reportado podrían ser el futuro en el manejo de la neovascularización corneal.

Tablas

VISITA #1	VISITA #2	VISITA #3	VISITA #4	VISITA #5
Angiografía pre-aplicación	Aplicación 1° dosis	Aplicación 2° dosis	Aplicación 3° dosis	Angiografía post-aplicación

Tabla 1. Esquema de visitas, con intervalos de 4 semanas entre una y otra, a partir de la segunda.

	<i>Etiología</i>	<i>Puntuación pre-aplicación</i>	<i>Puntuación post-aplicación</i>	<i>% de mejoría</i>
1	QPLP	10	4	60%
2	QPLP	10	2,67	73%
3	Post-LASIK	10	9,67	3%
4	QPLP	10	5	50%
5	QPLP con suturas	10	9,67	3%
6	QPLP	10	2,67	73%
7	QPLP	10	0,83	92%
8	ICRS	10	9,67	3%
9	ICRS	10	9,33	7%
TOTAL				41%

Tabla 2. Total de ojos evaluados numerados del 1 al 9, etiología de su neovascularización, puntaje pre-aplicación, el puntaje promedio luego de la última evaluación angiográfica y el porcentaje de la mejoría de la neovascularización. QPLP: Queratoplastia Lamelar Profunda; ICRS: segmentos de anillos intracorneales

	<i>Etiología</i>	<i>Puntuación pre-aplicación</i>	<i>Puntuación post-aplicación</i>	<i>% de mejoría</i>
1	QPLP	10	4	60%
2	QPLP	10	2,67	73%
3	Post-LASIK	10	9,67	3%
4	QPLP	10	5	50%
6	QPLP	10	2,67	73%
7	QPLP	10	0,83	92%
TOTAL				70%

Tabla 3. Subgrupo de ojos evaluados numerados del 1 al 7 que no presentaban segmentos de anillos intraestromales o suturas, con la etiología de su neovascularización, pre-aplicación, el puntaje promedio luego de la última evaluación angiográfica y el porcentaje de la mejoría de la neovascularización. QPLP: Queratoplastia Lamelar Profunda.

Figuras

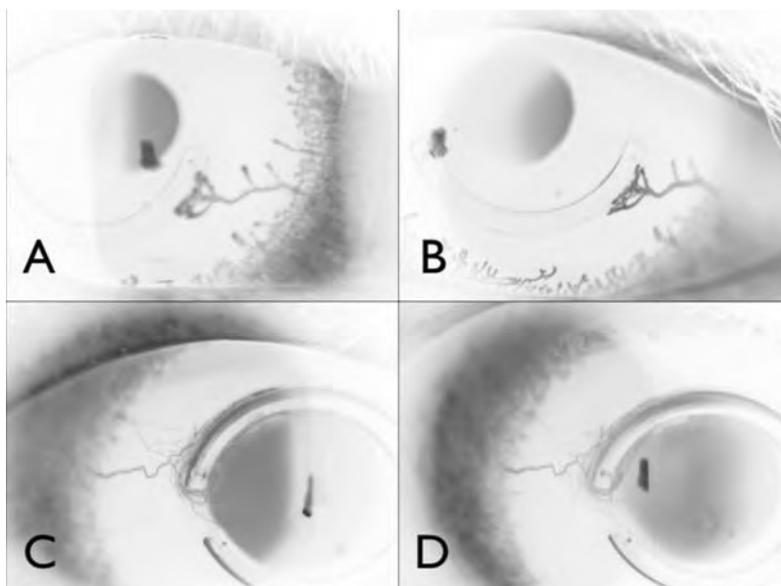


Figura 1. Pacientes con Segmentos Intracorneales. Angiografía pre-aplicación (A, C); Angiografía post-aplicación (B, D)

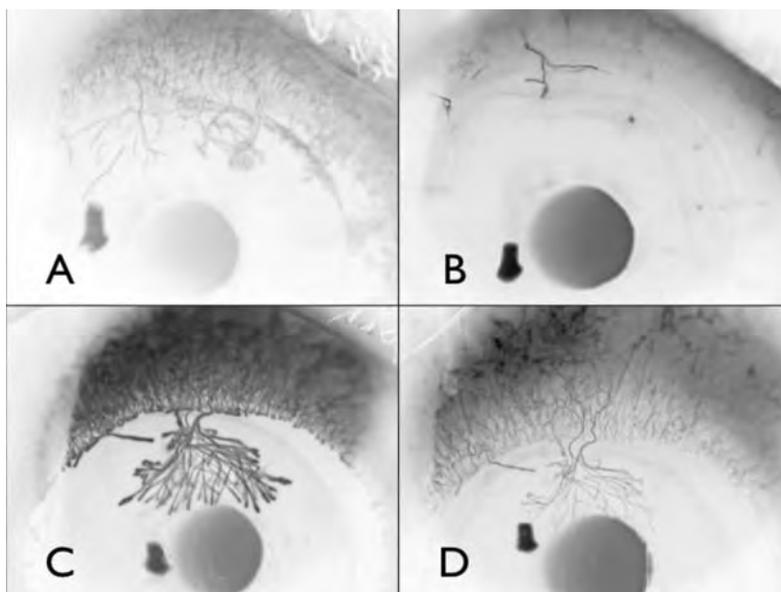


Figura 2. Pacientes con Queratoplastia Laminar Profunda. Angiografía pre-aplicación (A, C); Angiografía post-aplicación (B, D)

Bibliografía

1. Gupta D, Illingworth C. Treatments for corneal neovascularization: A Review. *Cornea* 2011; 30: 927-938.
2. Maddula S, Davis DK, Maddula S, et al. Horizons in therapy for corneal angiogenesis. *Ophthalmology* 2011; 118: 591-599.
3. Chang JH, Garg NK, Lunde E, et al. Corneal Neovascularization: An Anti-VEGF Therapy Review. *Surv Ophthalmol* 2012; 57: 415-429.
4. Azar DT. Corneal angiogenic privilege: angiogenic and antiangiogenic factors in corneal avascularity, vasculogenesis, and wound healing. *Trans Am Ophthalmol Soc* 2006; 104:264-302.
5. Sellami D, Abid S, Bouaouaja G. Epidemiology and Risk Factors for Corneal Graft Rejection. *Transplantation Proc* 2007; 39: 2609-11.
6. Panda A, Vanathi M, Kumar A, et al. Corneal graft rejection. *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 375-96.
7. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J Clin Invest* 2004; 113:1040-50.
8. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J, et al. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9:669-76.
9. Shakiba Y, Mansouri K, Arshadi D, et al. Corneal neovascularization: molecular events and therapeutic options. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009; 3: 221-31.
10. Gerten G. Bevacizumab (Avastin) and argon laser to treat neo-vascularization in corneal transplant surgery. *Cornea* 2008; 27:1195-1199.
11. Sheppard JD Jr, Epstein RJ, Lattanzio FA Jr, et al. Argon laser photodynamic therapy of human corneal neovascularization after intravenous administration of dihematoporphyrin ether. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 524-529.
12. Yoon KC, You IC, Kang IS, et al. Photodynamic Therapy with Verteporfin for Corneal Neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 390-395.
13. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, et al. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. *Eu J pharmacol* 1998; 341: 309-15.
14. Crum R, Szabo S, Folkman J. A new class of steroids inhibits angiogenesis in the presence of heparin or a heparin fragment. *Science* 1985; 230: 1375-1378.
15. Pakneshan P, Birsner AE, Adini I, et al. Differential suppression of vascular permeability and corneal angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3909-3913.
16. Castro MR, Lutz D, Edelman JL. Effect of COX inhibitors on VEGF-induced retinal vascular leakage and experimental corneal and choroidal neovascularization. *Exp Eye Res* 2004; 79: 275-285.
17. Lipman RM, Epstein RJ, Hendricks RL. Suppression of corneal neovascularization with cyclosporine. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 405-407.
18. Sonmez B, Beden U, Erkan D. Regression of severe corneal stromal neovascularization with topical cyclosporine 0.05% after penetrating keratoplasty for fungal corneal ulcer. *Int ophthalmol* 2009; 29:123-125.
19. Hernández GL, Volpert OV, Iñiguez MA. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis by cyclosporin A: roles of the nuclear factor of activated T cells and cyclooxygenase 2. *J. Exp. Med.* 2001; 193:607-620.
20. Keating AM, Jacobs DS. Anti-VEGF treatment of corneal neovascularization. *Ocul Surf* 2011; 9: 227-37.
21. Lin CT, Hu FR, Kuo KT, et al. The different effects of early and late bevacizumab (Avastin) injection on inhibiting corneal neovascularization and conjunctivalization in rabbit limbal insufficiency. *Invest Ophthalmol VisSci.* 2010; 51: 6277-6285.
22. Dastjerdi MH, Al-Arfaj KM, Nallasamy N, et al. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization: results of a prospective, open-label, noncomparative study. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127: 381-9.
23. Cheng SF, Dastjerdi MH, Ferrari G, et al. Short-Term Topical bevacizumab in the treatment of stable corneal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2012; 154: 940-948.
24. Petsoglou C, Balagkan KS, Dart JK, et al. Subconjunctival bevacizumab induces regression of corneal neovascularisation: a pilot randomised placebo-controlled double-masked trial. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 28-32.
25. Carrasco MA. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization in herpetic stromal keratitis. *Cornea* 2008; 27: 743-745.

26. Hashemian MN, Zare MA, Rahimi F, et al. Deep intrastromal bevacizumab injection for management of corneal stromal vascularization after deep anterior lamellar keratoplasty, a novel technique. *Cornea* 2011; 30:215-218.
27. Vieira AC, Höfling-Lima AL, Gomes JÁ, et al. Intrastromal injection of bevacizumab in patients with corneal neovascularization. *Arq Bras oftalmol.* 2012; 75: 277-279.
28. Yoeruek E, Ziemssen F, Henke-Fahle S, et al. Safety, penetration and efficacy of topically applied Bevacizumab: evaluation of eyedrops in corneal neovascularization after chemical burn. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 322-328.
29. Kim TI, Kim SW, Kim S. Inhibition of experimental corneal neovascularization by using subconjunctival injection of bevacizumab (Avastin). *Cornea* 2008; 27: 349-52.
30. Barros LF, Belfort R Jr. The effects of the subconjunctival injection of bevacizumab (Avastin) on angiogenesis in the rat cornea. *An Acad Bras Cienc* 2007; 79: 389-94.
31. Bahar I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. *Cornea* 2008; 27:142-7.
32. Erdurmus M, Totan Y. Subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:1577-9.
33. Dursun A, Arici MK, Dursun F, et al. Comparison of the effects of bevacizumab and ranibizumab injection on corneal angiogenesis in an alkali burn induced model. *Int J Ophthalmol* 2012; 5: 448-451.
34. Siganos CS, Kymionis GD, Kartakis N, et al. Management of keratoconus with Intacs. *Am J Ophthalmol* 2003;135:64-70
35. Al-Torbak A, Al-Amri A, Wagoner M. Deep corneal neovascularization after implantation with intrastromal corneal ring segments. *Am J Ophthalmol* 2005; 140:926–927.