

Carcinoma escamoso conjuntival: actitud terapéutica

Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: therapeutic attitude

O. Subirà, N. Barnils, MJ. Paules, F. Mascaró

Hospital Universitario de Bellvitge. Departamento de Oftalmología. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correspondencia:

Olaia Subirà

E-mail: olaiasubira@gmail.com

Resumen

El carcinoma escamoso aparece cuando un carcinoma *in situ* rompe la membrana basal e invade el tejido subconjuntival, alcanzando a los vasos linfáticos, adquiriendo así, potencial metastásico. El tratamiento del carcinoma escamoso consiste en destruir el tejido tumoral por completo, con el objetivo de minimizar la extensión del tumor y sus posibles recurrencias.

Se presentan tres casos clínicos que van desde neoplasia intraepitelial conjuntival (CIN) hasta carcinoma escamoso (CE) conjuntival invasivo, tratados mediante extirpación quirúrgica, crioterapia de los márgenes de la lesión, recubrimiento con membrana amniótica o bien con injerto de mucosa oral y, posteriormente, uso adyuvante de fármacos antimimitóticos tópicos.

Resum

El carcinoma escamós apareix quan un carcinoma *in situ* trenca la membrana basal i envaeix el teixit subconjuntival, arribant als vasos limfàtics, adquirint així, potencial metastàsic. El tractament del carcinoma escamós consisteix en destruir el teixit tumoral per complet, amb l'objectiu de minimitzar l'extensió del tumor i les seves possibles recurrències.

Presentem tres casos clínics que van des de neoplàsia intraepitelial conjuntival (CIN) fins a carcinoma escamós (CE) conjuntival invasiu, tractats mitjançant extirpació quirúrgica, crioteràpia dels marges de la lesió, recobriment amb membrana amniòtica o bé amb empelt de mucosa oral i, posteriorment, ús adjuvant de farmacs antimimitòtics tòpics.

Abstract

Squamous cell carcinoma occurs when a carcinoma *in situ* breaks the basement membrane and invades the subconjunctival tissue, reaching the lymphatic vessels and acquiring metastatic potential. The treatment of squamous cell carcinoma consists of destroying the tumor tissue completely, in order to minimize the extent of the tumor and its possible recurrence.

We present three clinical cases ranging from conjunctival intraepithelial neoplasia (CIN) to invasive squamous cell carcinoma (SCC) conjunctival, treated by surgical excision, cryotherapy on the margins of the lesion, amniotic membrane transplantation or oral mucosa autograft, and subsequently, use of topical adjuvant antimitotic treatment.

Introducción

El carcinoma escamoso, epidermoide o espinocelular conjuntival es un tumor de origen epitelial, que representa el tumor maligno más frecuente de la superficie ocular^{1,2}.

Es una enfermedad rara con una incidencia de 0,13 a 1,9 por cada 100.000 habitantes, afectando principalmente a individuos entre 50 y 75 años³. El mecanismo patogénico se desconoce, siendo la exposición solar el factor de riesgo más ampliamente reconocido. Se cree que la irradiación por rayos ultravioletas-B desencadena una alteración en los mecanismos de reparación de ADN, y la interrupción de los mecanismos de control antitumoral³. Por otro lado, el papel etiológico del virus del papiloma humano (VPH) es controvertido: algunos estudios han detectado VPH en un 100% de los pacientes con carcinoma escamoso^{4,5}, mientras que otros estudios concluyen que no hay relación patogénica entre el virus y esta enfermedad^{6,7}. Sin embargo, sí que parece existir un mayor riesgo de desarrollar este tipo de tumor y una mayor agresividad del mismo, en pacientes inmunodeprimidos (inmunosupresión farmacológica o SIDA)¹.

La aparición de este tipo de tumor en la superficie ocular tiende a iniciarse en el limbo debido a la localización preferencial de las células madre⁸. Los factores externos y los cambios del tejido, debido a modificaciones de las condiciones en esta región anatómica, conllevan al desarrollo de un epitelio anormal dando lugar al carcinoma escamoso⁸.

El curso de la enfermedad suele ser lento, mostrando poca agresividad local a pesar del posible compromiso de los vasos linfáticos. Sin embargo, el diagnóstico precoz es fundamental para prevenir su extensión.

Casos clínicos

Caso 1

Varón de 70 años que presentaba una lesión papilomatosa conjuntival con teleangiectasias en superficie de 4 meses de evolución (Figura 1A). Se realizó una resección de la lesión con crioterapia de los márgenes y recubrimiento conjuntival del lecho de la lesión (mediante injerto pediculado). La anatomía patológica (AP) informó de que se trata de una neoplasia intraepitelial conjuntival con displasia de alto grado y márgenes de resección libres (Figura 1B). Siete meses después de la cirugía, el paciente presentaba un

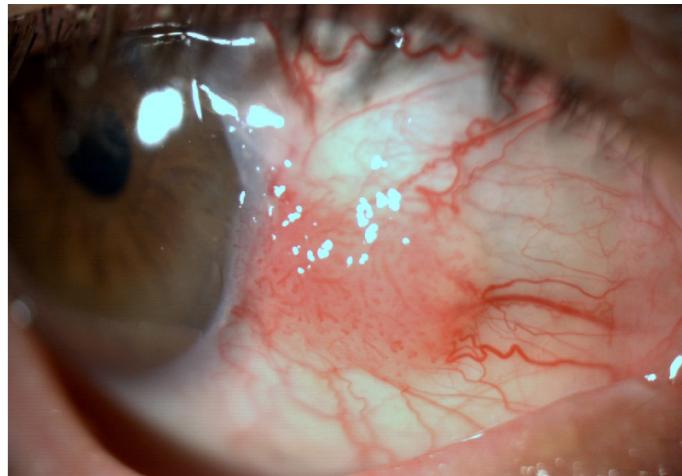


Figura 1A. Lesión papilomatosa hiperémica con teleangiectasias en superficie en forma de cabeza de medusa de 4,5x3,2 mm.

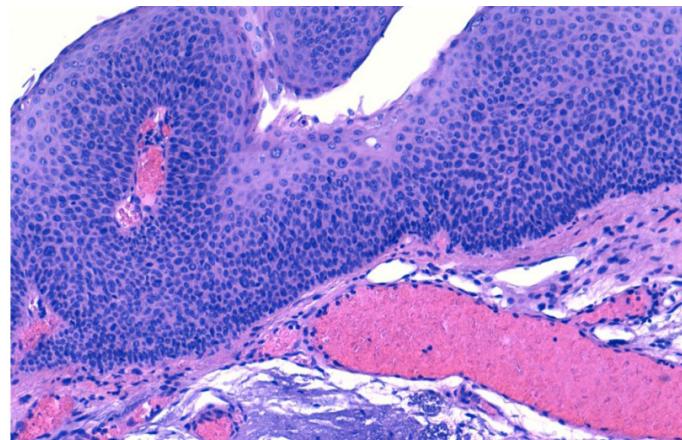


Figura 1B. Displasia severa. Los cambios displásicos afectan a todo el espesor del epitelio, identificándose núcleos grandes e irregulares en estratos superiores (HE100X).



Figura 1C. Imagen postquirúrgica, que muestra la desaparición por completo de la lesión conjuntival y la buena integración del recubrimiento conjuntival.

buen aspecto anatómico y funcional de la zona de exéresis de la lesión sin signos de recidiva (Figura 1C).

Caso 2

Mujer de 80 años con antecedentes de exéresis de lesión conjuntival y recubrimiento con membrana amniótica hacía 10 años. En la exploración en lámpara de hendidura se objetivó una conjuntivalización de la hemicórnea inferior y una placa de leucoplaquia que afectaba a la conjuntiva subtarsal inferior (Figura 2A). Se decidió realizar una exéresis de la lesión con crioterapia de los



Figura 2A. Leucoplaquia conjuntival subtarsal inferior y conjuntivalización de hemicórnea inferior.

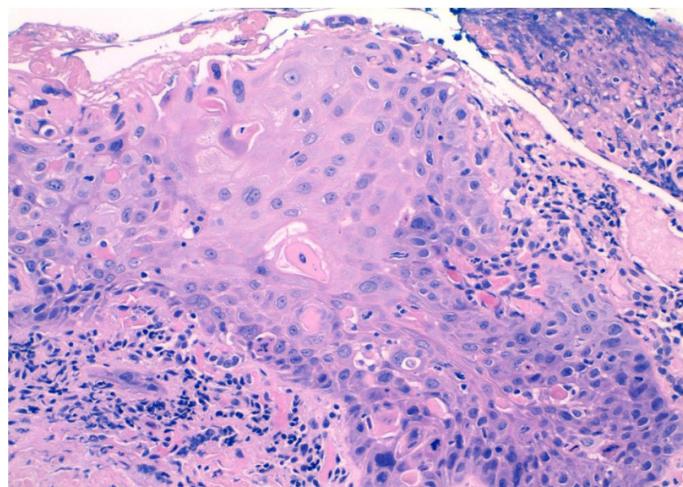


Figura 2B. Carcinoma in situ. Proliferación de células escamosas con marcadas atipias que afectan todo el espesor del epitelio, sin identificarse infiltración de tejido conectivo subyacente (HE200X).



Figura 2C. Imagen postquirúrgica, que muestra leucoma corneal inferior y simblefaron de párpado inferior.

márgenes y reconstrucción de fondo de saco inferior con injerto de mucosa oral. La AP constató que se trataba de un carcinoma in situ con márgenes de resección afectos (Figura 2B), por lo que tras la cirugía recibió tratamiento local con Interferón alpha-2b ($\text{IFN}\alpha 2b$) (1 gota cada 6 horas durante 6 meses a una concentración de 1.000.000 U/ml). La paciente mostró buena tolerancia al tratamiento, sin presentación de efectos adversos (Figura 2C).

Caso 3

Mujer de 88 años que presentaba una lesión conjuntival blanquecina con invasión corneal parcial (Figura 3A). Ante la sospecha de una lesión conjuntival maligna, se realizó una resección de la lesión con crioterapia de los márgenes y recubrimiento con membrana amniótica. La AP informó de hiperplasia epitelial con displasia moderada y márgenes de resección afectos (Figura 3B). Ante el hallazgo de recidiva en el seguimiento (Figura 3C), se decidió realizar una exéresis de la lesión con injerto de mucosa oral (Figura 3D). Tras la cirugía recibió tratamiento local con $\text{IFN}\alpha 2b$ (con la misma dosificación y pauta que en el Caso 2).

Discusión

El objetivo del tratamiento del CE conjuntival es eliminar la lesión, evitar posibles recurrencias y preservar la función visual del paciente, por todo ello es importante llevar a cabo los siguientes ítems:

- Hacer una correcta evaluación prequirúrgica: evaluar con detalle la extensión de la lesión y la posible intra-

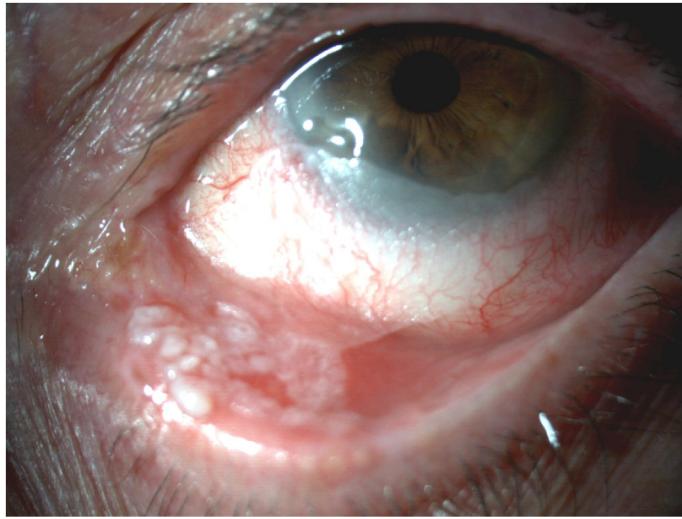


Figura 3A. Imagen prequirúrgica de carcinoma escamoso conjuntival con invasión corneal.

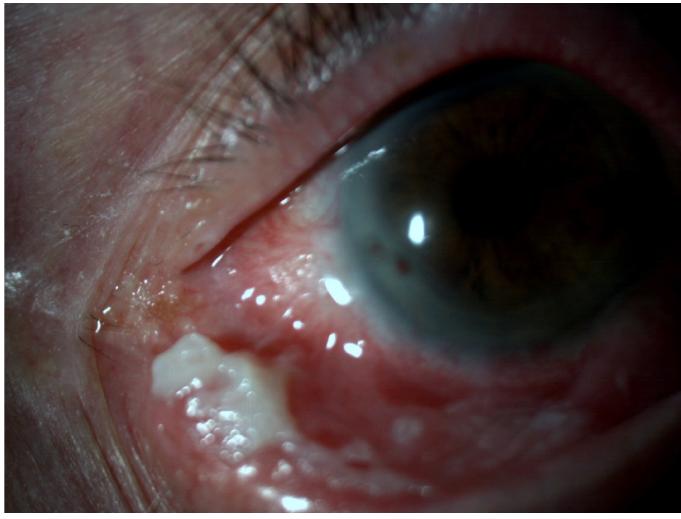


Figura 3C. Imagen de recia local tras cirugía de exéresis simple de la lesión y recubrimiento con membrana amniótica. Se observa ulceración sobre conjuntiva subtarsal de párpado inferior.

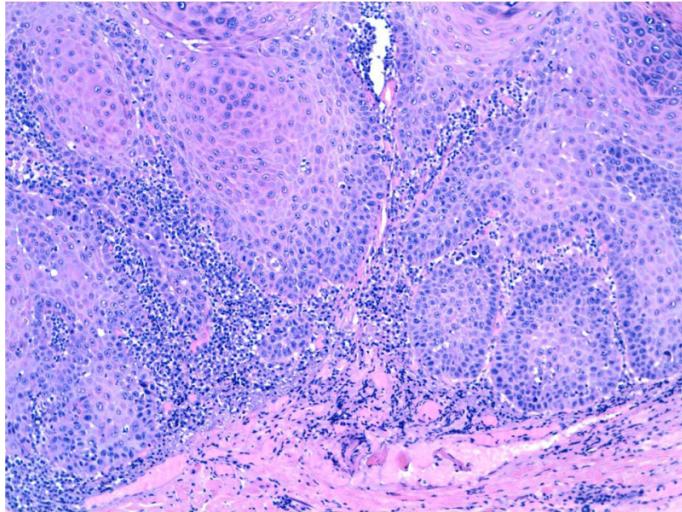


Figura 3B. Hiperqueratosis y paraqueratosis y marcado componente inflamatorio linfoplasmocitario en tejido conectivo (HE100X).

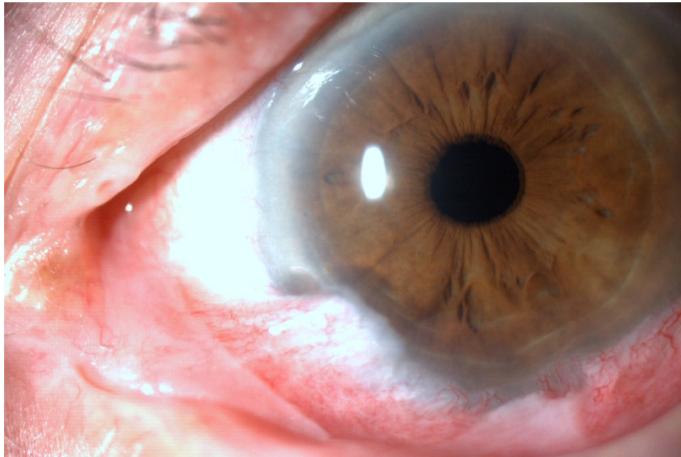


Figura 3D. Imagen postquirúrgica tras realización de exéresis de la lesión e injerto de mucosa oral por recidiva local. Se observa lecho mucoso con injerto engrosado y simblefaron.

cular y/o intraorbitaria. Aún sabiendo que las metástasis son raras, se deberá realizar un estudio de extensión sistémica en los casos de alta sospecha clínica⁹.

- Extirpar completamente el tumor mediante cirugía: se debe realizar una biopsia escisional completa con la mínima manipulación posible del tejido, dejando un margen de 3-5 mm como mínimo (Figura 4A).
- Minimizar las recidivas con el uso de tratamientos adyuvantes intraquirúrgicos (como la crioterapia sobre los

márgenes de resección o el uso de quimioterápicos tópicos como Mitomicina C o 5-fluorouracilo) (Figura 4B).

- Realizar una reconstrucción del área de extirpación en un mismo acto quirúrgico: en extirpaciones poco extensas y circunscritas, puede ser necesario realizar un recubrimiento conjuntival o de membrana amniótica, con la finalidad de evitar una retracción de los tejidos y la consecuente exposición escleral en el proceso cicatricial post-quirúrgico. En el caso de lesiones extensas o

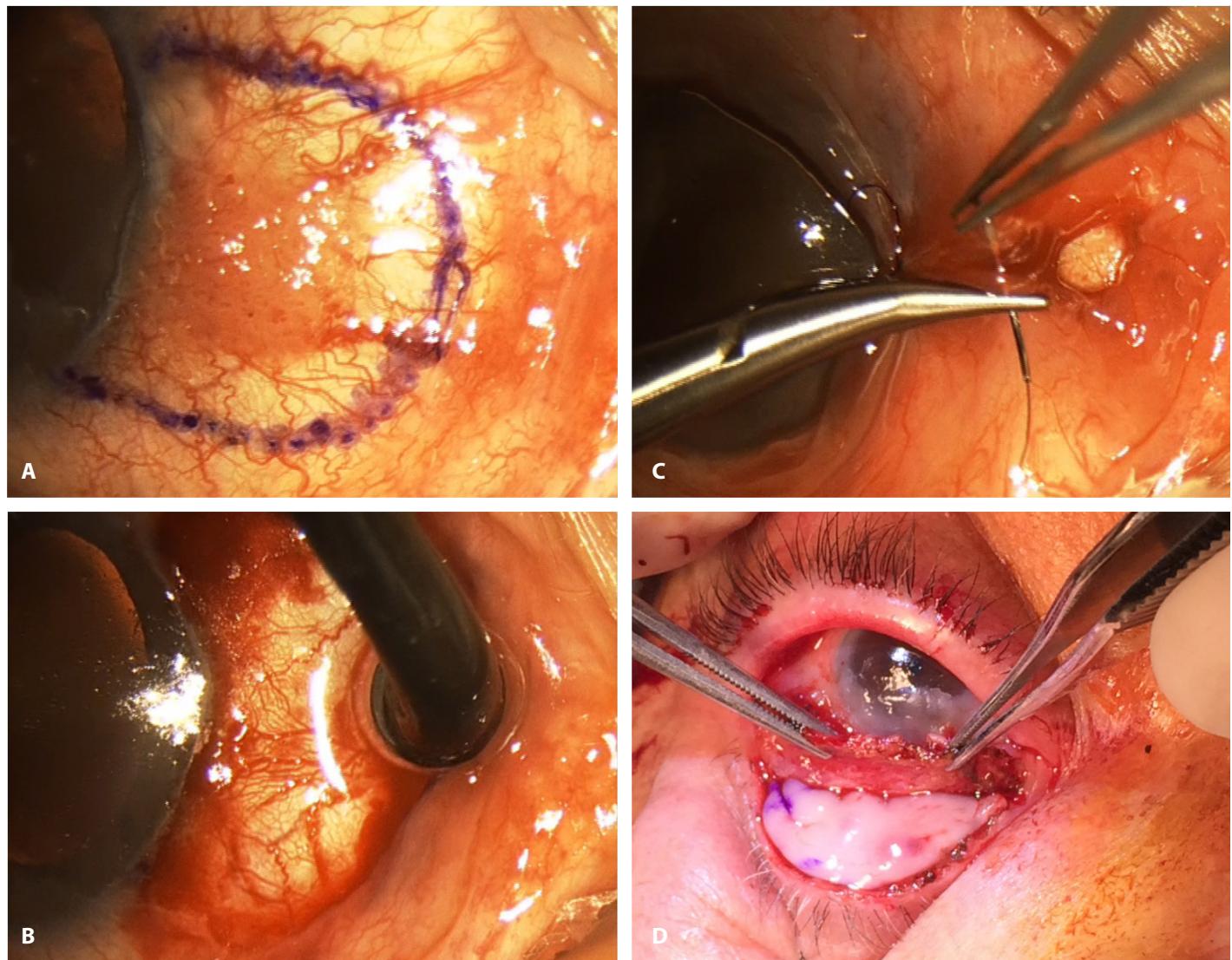


Figura 4. Pasos relevantes del procedimiento quirúrgico de la exéresis tumoral y reconstrucción en un mismo tiempo quirúrgico. **(A)** Marcaje entre 3-5 mm de los márgenes de la lesión, se intentará manipular el tejido lo menos posible y “desde tejido sano a tejido afecto” para evitar la posible siembra celular. **(B)** Uso de crioterapia intraoperatoria sobre márgenes de lesión (aplicación de sonda térmica durante 3 segundos). **(C)** Reconstrucción con recubrimiento conjuntival, usando conjuntiva sana. Proceso viable al tratarse de una lesión circunscrita y de pequeñas dimensiones. **(D)** Reconstrucción con autoinjerto de mucosa oral. Procedimiento de elección en casos de tumoración extensa y de grandes dimensiones, que imposibilita la realización de un recubrimiento conjuntival o con membrana amniótica.

difusas puede ser necesario el autoinjerto con mucosa oral o uso de conjuntiva del ojo adelfo (Figura 4C y Figura 4D). Por otro lado, en caso de constatarse una invasión intraocular, estaría indicada la enucleación; y si además hay invasión orbitaria, la exenteración.

- Es imprescindible, realizar un diagnóstico histopatológico preciso, ya que el hecho de presentar márgenes de resección afectos, condicionará la actitud terapéutica

y será recomendable emplear quimioterápicos tópicos o incluso radioterapia^{1,10}.

En los últimos años, ha ganado peso el uso de antimitóticos tópicos tras la cirugía e incluso como tratamiento de primera elección en este tipo de tumores. Entre los distintos fármacos antimitóticos, destacan la Mitomicina C y el IFN α 2b. La Mitomicina C es altamente efectiva eliminando células tumorales, no obstante, conlleva a una mala tolerancia por parte del paciente

debido a su elevada toxicidad (frecuentemente ocasiona úlceras corneales, melting, perforación corneal, toxicidad conjuntival, oclusión de puntos lagrimales, etc). Por este motivo, actualmente, se está sustituyendo cada vez más por el IFN α 2b, este fármaco es también efectivo (aunque en menor grado que la Mitomicina C) y destaca por la escasez de efectos secundarios, por lo que es mejor tolerado por el paciente¹¹⁻¹³.

Destacamos la combinación de la cirugía con exéresis tumoral y el uso de fármacos antimitóticos coadyuvantes, en los casos en los que se confirma la persistencia de tumor residual. Esta asociación consigue reducir las recurrencias y la necesidad de realizar cirugías de mayor agresividad.

Bibliografía

1. Saornil MA, Becerra E, et al. Tumores conjuntivales. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(1):7-22.
2. Goñi Espildora I, Jans J, et al. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva with extraocular involvement: case report and literature review. *Medwave.* 2016;26:16.
3. Donaldson MJ, Sullivan TJ, et al. *Br J Ophthalmol.* 2002;86:1161-5.
4. Scott IU, Karp CL, et al. Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology.* 2002;109:542-7.
5. Kuo KT, Chang HC, et al. Increased Ki-67 proliferative index and absence of P16INK4 in CIN-HPV related pathogenic pathways different from cervical squamous intraepithelial lesion. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:894-9.
6. Manderwad GP, Kannabiran C, et al. Lack of association of high-risk human papillomavirus in ocular surface squamous neoplasia in India. *Arch Pathol Lab Med.* 2009;133:1246-50.
7. Guthoff R, Marx A, et al. No evidence for a pathogenic role of human papillomavirus infection in ocular surface squamous neoplasia in Germany. *Curr Eye Res.* 2009;34:666-71.
8. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995;39:429-50.
9. Shields JA, Shields CL, et al. Surgical management of conjunctival tumors. *Arch Ophthalmol.* 1997;115:808-15.
10. Majmudar PA, Epstein RJ. Antimetabolites in ocular surface neoplasia. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998;9:35-9.
11. Holcombe DJ, Lee GA. Topical interferon alfa-2b for the treatment of recalcitrant ocular surface squamous neoplasia. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:568-71.
12. Murcia C, Lleó AV, et al. Giant conjunctival squamous cell carcinoma. Treatment with surgery following topical interferon alpha-2b. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91(4):188-90.
13. Kim J, Shields C, et al. Giant Ocular surface squamous neoplasia managed with interferon alpha-2b as immunotherapy or immuno reduction. *Ophthalmology.* 2012;119:938-44.