

## CAPÍTULO

## 3.3

## Tumores de origen epitelial: neoplasia escamosa de la superficie ocular

Sara Sánchez Taberner, Ciro García Álvarez

**DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGIA. FACTORES DE RIESGO**

El término neoplasia escamosa de la superficie ocular (OSSN, del inglés Ocular Surface Squamous Neoplasia) incluye varias entidades dentro del espectro de crecimiento displásico de las células epiteliales de la superficie ocular, desde neoplasia intraepitelial conjuntival (CIN) hasta carcinoma invasivo. Puede afectar a la conjuntiva y también a la córnea.

La OSSN es el tumor ocular más frecuente (1). Tiene una mayor incidencia en regiones ecuatoriales, con estimaciones desde 0,53 casos/millón/año en Reino Unido (2) hasta 34 casos/millón/año en Zimbabwe (3).

Se han descrito dos patrones típicos de presentación: en latitudes lejanas del ecuador mayoritariamente en hombres de edad avanzada, mientras que pacientes más jóvenes se ven afectados en regiones tropicales, donde la prevalencia del virus de la inmunodeficiencia humano (VIH) y del virus del papiloma humano (VPH) es mayor. De hecho, la infección por VIH debe sospecharse en cualquier paciente con una OSSN menor de 50 años.

La exposición a la luz ultravioleta, especialmente en pacientes de piel poco pigmentada, es un factor de riesgo para el desarrollo de OSSN. Otros factores de riesgo incluyen las ya mencionadas infecciones por VIH, VPH (subtipos 16 y 18), así como la inmunosupresión, el tabaco, la deficiencia de vitamina A y el xeroderma pigmentoso (4).

**PATOGENIA**

La OSSN surge de células conjuntivales epiteliales basales, extendiéndose hacia la superficie, para des-

pués progresar hasta su forma invasora atravesando la membrana basal subepitelial. Se localiza preferentemente cerca del limbo corneal, donde se residen las células madre epiteliales limbares. Es posible que éstas sean las células progenitoras en la OSSN.

La mayor parte de lesiones aparecen en la fisura interpalpebral, particularmente el sector nasal, que es la zona más expuesta a la radiación ultravioleta. Esta radiación puede ocasionar mutaciones en genes supresores de tumores como p53, que están relacionados con el control del ciclo celular de las células con el ADN dañado. La radiación ultravioleta también ocasiona fotoinmunosupresión local y sistémica, y reactiva virus latentes como el VPH. La inmunosupresión derivada de la radiación ultravioleta, el VIH y la deficiencia de vitamina A también se han relacionado con la patogenia de estos tumores (5).

**CLÍNICA**

El paciente con OSSN puede referir síntomas inespecíficos como irritación ocular, sensación de cuerpo extraño o hiperemia. La visión típicamente no se ve alterada a menos que la lesión afecte a la zona central de la córnea. No obstante, también es frecuente el hallazgo incidental durante una exploración oftalmológica cuidadosa en un paciente completamente asintomático.

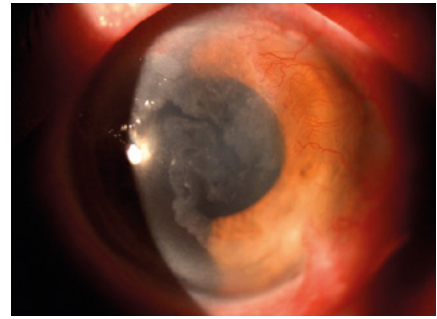
La OSSN se caracteriza por un engrosamiento epitelial, con un aspecto clínico de lesión blanquecina o grisácea de consistencia gelatinosa (fig. 1), que puede ser más o menos elevada (fig. 2). En ocasiones se extiende hacia la córnea periférica e incluso, en su progresión, llegar a afectar a la zona central (fig. 3). Es frecuente que estas lesiones aso-



**Fig. 1:** Neoplasia intraepitelial conjuntival. Nótese el engrosamiento del epitelio conjuntival y corneal, que pierde transparencia, y la invasión desde la conjuntiva a la córnea.



**Fig. 2:** Carcinoma de conjuntiva en la que se observa importante engrosamiento epitelial con invasión corneal.



**Fig. 3:** Neoplasia intraepitelial conjuntival con invasión difusa que afecta a prácticamente todo el epitelio corneal.

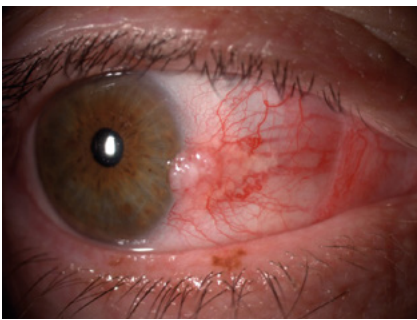
cien leucoplaquia, placas blanquecinas nacaradas en superficie que son producidas por la presencia de queratinización del epitelio (fig. 4). Pueden ser circunscritos o difusos y con frecuencia asocia vasos sanguíneos nutricios prominentes (fig. 5). La bilateralidad deber hacernos sospechar inmunodepresión.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OSSN es confirmado mediante la obtención de una biopsia y su evaluación histopatológica, si bien técnicas menos invasivas han sido empleadas recientemente, tales como citología de impresión y tomografía de coherencia óptica (AS-OCT) del segmento anterior (4).

El paciente debe ser cuidadosamente valorado en la consulta tomando fotografías de toda la superficie ocular (incluidos los fornices y la conjuntiva tarsal) de cara a planificar el tratamiento quirúrgico y las revisiones. Es imprescindible una buena comunicación con el patólogo remitiéndole imágenes clínicas y estirando cuidadosamente la muestra biopsiada para que pueda orientarse correctamente en el laboratorio: de esto va a depender que pueda descartarse o no la presencia de invasión del estroma.

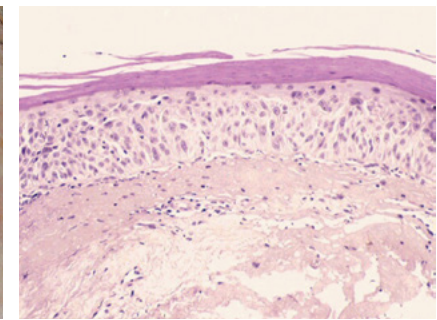
El examen histopatológico evidencia hiperplasia epitelial, con pérdida de polaridad celular y de células calciformes. Se aprecian núcleos hipercrómicos, pleomorfismo y figuras mitóticas. Con frecuencia existe queratinización superficial, correlacionada con la leucoplaquia visible en la



**Fig. 4:** Neoplasia intraepitelial conjuntival en la que se observa leucoplaquia como consecuencia de la queratinización del epitelio.



**Fig. 5:** Neoplasia intraepitelial conjuntival en la que se observa sustitución de todo el epitelio corneal y la presencia de vasos prominentes desde la conjuntiva.



**Fig. 6:** Micrografía de una biopsia de una queratosis actínica teñida con hematoxilina-eosina. De superficial a profundo se puede observar la queratinización del epitelio, la sustitución de las células epiteliales normales por atípicas, la no invasión del estroma a través de la membrana basal y la degeneración elastótica del estroma.

exploración clínica. Habitualmente se observan signos de inflamación crónica y un patrón vascular estromal prominente (fig. 6).

También histológica es la clasificación en los distintos grados de OSSN, en función de las características histológicas de la lesión (fig. 7):

– **CIN:** neoplasia intraepitelial conjuntival, cuando no hay ruptura de la membrana basal (invasión). A su vez se subdivide en:

– CIN 1 (displasia leve): afecta al tercio inferior del epitelio.

– CIN 2 (displasia moderada): afecta a los dos tercios inferiores del epitelio.

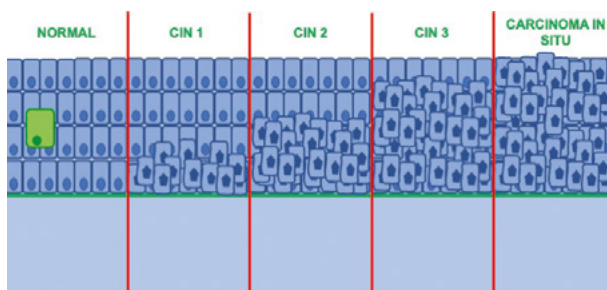
– CIN 3 (Displasia severa): afecta a más de los dos tercios inferiores del epitelio.

– **Carcinoma in situ:** La displasia afecta al espesor completo del epitelio sustituyéndolo por completo. No hay ruptura de la membrana basal.

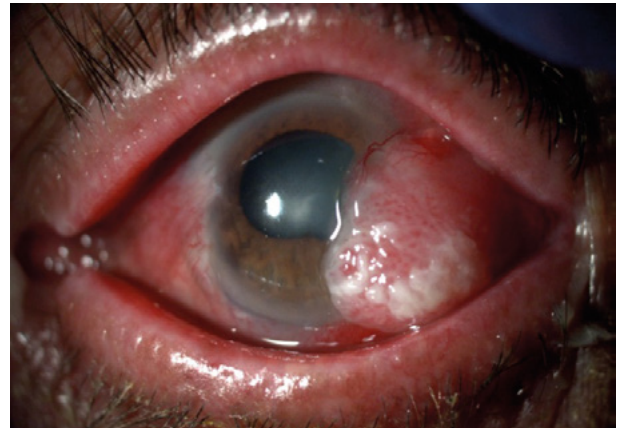
– **Carcinoma invasivo:** las células neoplásicas han atravesado la membrana basal epitelial invadiendo el estroma.

Adicionalmente existen variantes poco frecuentes y que pueden ser más agresivas localmente: carcinoma mucoepidermoide y carcinoma de células fusiformes.

La invasión intraocular de la OSSN a través de la esclera o la córnea es en general poco frecuente y suele ocurrir en la localización de una cirugía previa (cataratas o glaucoma) o en pacientes inmunocom-



**Fig. 7:** Representación esquemática del epitelio corneal. En verde la membrana basal del epitelio y en azul claro el estroma. Se representa sucesivamente una conjuntiva normal con las células epiteliales normales y una célula caliciforme (verde). A continuación, un CIN 1 (displasia leve) en el que se ven células atípicas que sustituyen el tercio basal del epitelio. En el caso del CIN 2 (displasia moderada), se observa atipia en al menos la mitad del espesor del epitelio. En el CIN 3 (displasia severa) la atipia sobrepasa los dos tercios del espesor epitelial y en el carcinoma in situ todo el epitelio normal ha sido sustituido por células atípicas pero éstas no atraviesan la membrana basal.



**Fig. 8:** Carcinoma conjuntival con invasión intraocular.



**Fig. 9:** Carcinoma conjuntival con invasión orbitaria.

prometidos (fig. 8). Puede existir también invasión orbitaria en pacientes con neoplasias de larga evolución sin tratamiento (fig. 9). La diseminación linfática, aunque no es tan frecuente como en carcinoma escamoso cutáneo, es posible, aunque infrecuente.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye otras lesiones tanto benignas como malignas: pterigión, pingücula, quiste conjuntival, granuloma piogénico, papiloma escamoso conjuntival, nevus, melanoma y carcinoma de glándula sebácea.

## TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

En tumores circunscritos la biopsia escisional con margen de seguridad es la técnica de elección, respetando siempre la membrana de Bowman



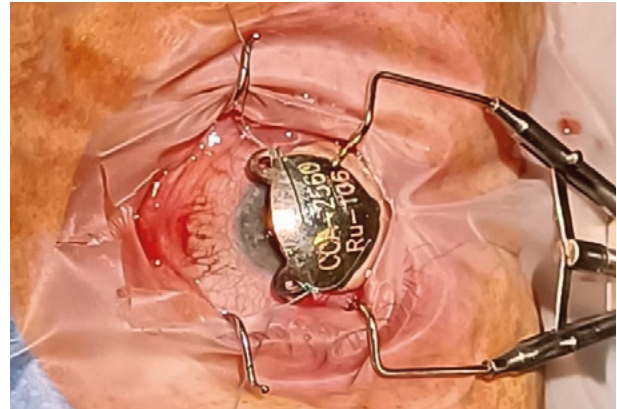
para evitar la invasión intraocular en caso de recidiva. Si el defecto epitelial es importante puede reconstruirse con autoinjerto o membrana amniótica. Tumores extensos o multicéntricos requieren de biopsia incisional y la asociación de tratamientos adyuvantes (6). Aquellas biopsias escisionales en las que el estudio anatomopatológico revela afectación de los bordes de resección también deben asociar terapias adyuvantes.

Las recidivas son mucho más frecuentes en casos con afectación de márgenes que en casos con borde libre de tumor (7).

Si la enfermedad se encuentra limitada al epitelio (CIN o carcinoma in situ) tras la resolución de las heridas quirúrgicas debe emplearse quimioterapia tópica con Mitomicina C, Interferón- $\alpha$ 2b (IFN) o 5-Fluor-uracilo (las pautas de administración se describen en los capítulos de tratamiento de esta sección). La presencia de invasión del estroma (carcinomas) obliga al uso de braquiterapia episcleral con yodo o rutenio (fig. 10) o la radioterapia externa con protones (8-10).

Tumores muy extensos con invasión intraocular y/u orbitaria pueden requerir cirugías más radicales como la enucleación o la exenteración respectivamente.

El seguimiento a largo plazo de estos pacientes es fundamental puesto que la mayor parte de recurrencias ocurren durante los dos años posteriores al diagnóstico y tratamiento.



**Fig. 10:** Paciente con carcinoma conjuntival tratado con braquiterapia episcleral con Ru-106 como tratamiento adyuvante.

### MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- La OSSN es el tumor ocular más frecuente.
- Incluye CIN y carcinoma invasivo, el límite entre ambos es la invasión de la membrana basal.
- Sus factores de riesgo incluyen exposición a radiación UV, VIH y VPH. VIH debe sospecharse en pacientes menores de 50 años.
- Los síntomas son inespecíficos o incluso inexistentes, la exploración cuidadosa y sospecha clínica son claves.
- Las modalidades de tratamiento incluyen cirugía escisional o incisional, y terapias adyuvantes mediante quimioterapia tópica con IFN, MMC y 5-FU o radioterapia, principalmente en forma de braquiterapia. El seguimiento a largo plazo es fundamental.

### BIBLIOGRAFÍA

1. García Onrubia L, Pacheco-Callirgos GE, Portero-Benito A, García-Álvarez C, Carreño Salas E, Muñoz-Moreno MF, García-Lagarto E, Saornil-Álvarez MA. Spectrum of conjunctival tumours in a Spanish series: A review of 462 cases. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Nov; 30(6): 1403-1409.
2. Kiire CA, Stewart RMK, Srinivasan S, Heimann H, Kaye SB, Dhillon B. A prospective study of the incidence, associations and outcomes of ocular surface squamous neoplasia in the United Kingdom. *Eye (Lond)*. 2019 Feb; 33(2): 283-294.
3. Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, Burton MJ. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health*. 2013 Dec; 18(12): 1424-43.
4. Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea*. 2003 Oct; 22(7): 687-704.
5. Gichuhi S, Ohnuma S, Sagoo MS, Burton MJ. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res*. 2014 Dec; 129: 172-82.
6. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol*. 2004 Jan-Feb; 49(1): 3-24.
7. Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology*. 1986 Feb; 93(2): 176-83.
8. Galor A, Karp CL, Oellers P, Kao AA, Abdelaziz A, Feuer W, Dubovy SR. Predictors of ocular surface squamous neoplasia recurrence after excisional surgery. *Ophthalmology*. 2012 Oct; 119(10): 1974-81.
9. Santoni A, Thariat J, Maschi C, Hérault J, Baillif S, Lassalle S, Peyrichon ML, Salleron J, Caujolle JP. Management of Invasive Squamous Cell Carcinomas of the Conjunctiva. *Am J Ophthalmol*. 2019 Apr; 200: 1-9.
10. Höllhumer R, Williams S, Michelow P. Ocular surface squamous neoplasia: management and outcomes. *Eye (Lond)*. 2021 Jun; 35(6): 1562-1573.