

# Carcinoma Epidermoide de la Conjuntiva con invasión intraorbitaria e intraocular.

Dra. María de los Ángeles Melgares Ramos \*, Dra. Cristina Pardo Lora \*\*, Dr. José Ramón Díaz Martínez \*\*\*,  
Dra. Herenia Plasencia Pérez \*\*\*, Dra. Rosa Idalmis González Delgado \*\*\*\*\*

\* Especialista de 1er. Grado en Oftalmología. Investigador Auxiliar. INOR

\*\* Especialista de 1er. Grado en Oftalmología. HJT

\*\*\*Especialista de 2do. Grado en Oncología. Investigador Auxiliar. INOR

\*\*\*\*Especialista de 1er. Grado en Anestesia. INOR

\*\*\*\*\* Especialista de 1er. Grado en Oftalmología HMM

### ABSTRACTO

Los carcinomas epidermoides de la conjuntiva son tumores de baja incidencia, en general con un rango entre 0.13 y 1.9 casos por 100.000 habitantes, sin embargo en países tropicales esta es superior. Las incidencias reportadas para las formas invasivas intraorbitarias e intraoculares tienen un rango entre 2 y 12%, lo que demuestra el carácter agresivo de este tumor. El manejo del carcinoma epidermoide de la conjuntiva en etapas iniciales es muy conservador; pero en su historia natural este tumor puede invadir el globo ocular, órbita, regiones vecinas y órganos distantes, de ahí lo importante de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado.

Conocer la incidencia del carcinoma epidermoide de la conjuntiva con invasión intraocular e intraorbitaria en el Instituto Nacional de Oncología de la Habana fue nuestro objetivo. Realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo de 18 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma epidermoide de la conjuntiva con infiltración orbitaria atendidos desde enero de 1995 hasta diciembre del 2003 clasificados como T4 N0 M0 al momento del diagnóstico. Los parámetros evaluados fueron: edad, sexo, tratamiento inicial y respuesta.

La edad media de nuestra serie fue de 58.7 años, la cirugía de exeresis y la radioterapia profunda fue el tratamiento inicial aplicado en el 83.33%. En su evolución ocho casos (44,44%) de los pacientes tuvieron respuestas desfavorables y cirugía radical se realizó en el 50% de los pacientes.

**Palabras Claves:** Carcinoma epidermoide de la conjuntiva  
Radioterapia ≠ Intraorbitaria Intraocular

### Correspondencias y Separatas:

Dra. María de los Angeles Melgares Ramos.

Instituto Nacional de Oncología.

Calle29 y E. Vedado.

Ciudad Habana - Cuba.

©Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer

### ABSTRACT

The epidermoid carcinomas of the conjunctive are tumors in general of low incidence with a range between 0.13 and 1.9 cases for 100,000 inhabitants; this incidence is superior however in tropical countries. The incidences reported for intraorbital and intraocular invasive forms have a range between 2 and 12% which demonstrates the aggressive character of this tumor. The handling of epidermoid carcinoma of the conjunctive in initial stages is very conservative, but in their natural history this tumor can invade the ocular globe, orbit, neighboring regions and distant organs, thereby of importance an early diagnosis and an appropriate treatment.

Our objective was to know the incidence of epidermoid carcinoma of the conjunctiva with intraocular and intraorbital invasion in the Havana National Oncology Institute. We carry out a retrospective and descriptive study of 18 patients with clinical diagnoses and histology of epidermoid carcinoma of the conjunctiva with orbit infiltration assisted from January of 1995 until December 2003 classified as T4 N0 M0. The evaluated parameters were: age, sex, initial treatment and evolution.

Middle aged of our serie it was 58.7 years, excisional surgery and deep radiotherapy was the initial treatment applied in 83.33% of the cases. In its evolution eight cases (44.44%) of the patients had unfavorable result and radical surgery was carried out in 50% of the patients.

**Key words:** Epidermoid Carcinoma of the conjunctive Radiotherapy. Intraorbital, Intraocular.

### Introducción.

El carcinoma de células escamosas de la conjuntiva usualmente crece de forma exofítica a nivel del limbo córneo-escleral, extendiéndose hacia el estroma. Entre sus variedades clínico



histológicas puede ser pigmentado o no.

En el primer caso clínicamente semeja a un melanoma pero no en su comportamiento; la variedad mucoepidermoide aparentemente es semejante al carcinoma de células escamosas, pero contiene células mucosas y mucina intraepitelial y puede ser más diferenciado que éste con mayor potencial de invadir el ojo y la órbita.

Entre los factores de riesgo asociados se destacan la exposición a la radiación ultravioleta, la infección por el virus del papiloma humano y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los carcinomas epidermoides de la conjuntiva, son tumores de incidencia baja, aunque en los países tropicales son más frecuentes. La incidencia es variable, entre 0.13 y 2.8 casos por 100.000 habitantes; sin embargo para las formas invasivas intraorbitarias e intraoculares se reportan incidencias de un 2 a un 12% (1, 2, 3,4, 5).

El manejo del carcinoma epidermoide de la conjuntiva en etapas iniciales es muy conservador, pero en su evolución adquieren un carácter letal e invaden el globo ocular, órbita, regiones vecinas y órganos distantes, como huesos largos, costillas, etc. De ahí lo importante de un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. La infiltración orbitaria es una de las presentaciones menos frecuentes observadas en la clínica, pero de una repercusión muy significativa para el paciente por lo rápido de su evolución y lo agresivo de su tratamiento para lograr mantener sobrevividas de 5 y 10 años.

En nuestra serie de 100 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide de la conjuntiva se han tratado 18 casos con infiltración orbitaria en su presentación inicial a los cuales se les ha practicado diferentes modalidades de tratamientos, es de sumo interés conocer la evolución de estos pacientes en nuestra institución.

#### Material y Métodos.

Realizamos un estudio retrospectivo y descriptivo del comportamiento del carcinoma epidermoide de la conjuntiva de 18 pacientes inscritos en el INOR, los cuales en su primera presentación fueron clasificados como T4 N0 M0 por infiltración intraorbitaria e intraocular del tumor, evaluamos su distribución por sexo y edad, el tratamiento aplicado, su evolución y sobrevivida a partir de enero 1995 hasta diciembre del 2003.

La exploración oftalmológica incluyó el estudio de la agudeza visual, de los movimientos oculares y de los ganglios preauriculares, submaxilares y cadenas ganglionares cervicales, se realizaron estudios imagenológicos que incluían Rayos X de órbitas AP y Lateral y Tomografías Axial Computarizadas. Todos los enfermos fueron llevados al quirófano para biopsia incisional y diagnóstico histológico, con el objetivo de aplicar tratamiento adyuvante conservador y/o tratamiento radical inicial en dependencia de las características de la lesión.

#### Resultados:

La incidencia del carcinoma epidermoide de la conjuntiva en nuestro país es de 24 nuevos casos por año según el Registro Nacional del Cáncer y en nuestro estudio la incidencia de pacientes con infiltración intraorbitaria fue de un 18 %.

La edad media de la muestra fue de 58.7 años con un rango de 20 a 92 años, predominó el sexo masculino con 16 pacientes (88.8%). Estos resultados no coinciden totalmente con lo reportado en la literatura, porque la incidencia mayor corresponde al sexo masculino entre la 6ta y la 7ma década de la vida. (Tabla I).

Tabla I  
CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LA CONJUNTIVA  
1995 - 2003

Edad	SEXO		Total
	Femenino	Masculino	
20 -- 30 años	-	1	1
31 -- 40 años	1	-	1
41 -- 50 años	-	1	1
51 -- 60 años	1	5	6
61 -- 70 años	-	5	5
+ de 70 años	-	4	4

En la tabla II analizamos el tratamiento inicial realizado y los resultados obtenidos. El tratamiento aplicado en el 88.3% de los pacientes fue la exeresis quirúrgica y la radioterapia profunda adyuvante con Cobalto 60 a dosis de 60 G y ésta ha logrado un control del tumor en 10 pacientes (55.55%) por más de cinco años. Al término del tratamiento 2 enfermos sin respuesta, los cuales fueron sometidos a exenteración orbitaria de rescate, uno falleció por progresión de la enfermedad (metástasis cerebral a pesar de los tratamientos realizados). Como hecho interesante de este enfermo es la asociación con un linfoma de base por el que había recibido tratamientos oncoespecíficos, por su comportamiento creemos que la aparición de éste segundo tumor primario fue consecuencia de la inmunodepresión secundaria a estos tratamientos e invocado como agente etiológico en este tumor

La recidiva tumoral se presentó en cinco pacientes a los 6, 8, 10 y 12 meses, uno fue enucleado por infiltración intraocular del tumor y a los restantes se les realizó Excenteración de la órbita. Todos están vivos y controlados. Un paciente de los que llevaron tratamiento inicial con cirugía de excenteración orbitaria y vaciamiento radical de cuello lleva 3 años perdido de consulta.

Han fallecido tres pacientes por progresión de su enfermedad a etmoides, maxilar y sistema nervioso central. Actualmente hay 14 pacientes vivos y controlados (77.7%).

**Tabla II**  
**CARCINOMA EPIDERMOIDE DE LA CONJUNTIVA**  
**1995 - 2003**

Paciente	Edad	Tratamiento Inicial	Evolución	2da. Modalidad de tratamiento	Estado Actual
1	20 años	Biopsia + Radioterapia	Recidiva a los 12 meses	Exenteración orbitaria	Fallecido
2	55 años	Biopsia + Radioterapia	Persistencia	Exenteración orbitaria	Vivo Controlado
3	80 años	Biopsia + Radioterapia	Controlado	Controlado	Vivo Controlado
4	60 años	Biopsia + Radioterapia	Persistencia	Exenteración orbitaria	Fallecido
5	64 años	Biopsia + Radioterapia	Controlado	Controlado	Vivo Controlado
6	70 años	Exenteración y Radical de Cuello	Perdido de consulta	Perdido de consulta	Perdido de consulta
7	41 años	Biopsia + Radioterapia	Recidiva a los 6 meses	Exenteración orbitaria	Fallecido
8	80 años	Biopsia + Radioterapia	Controlado	Controlado	Vivo Controlado
9	41 años	Biopsia + Radioterapia	Controlado	Controlado	Vivo Controlado
10	59 años	Biopsia + Radioterapia	Controlado	Controlado	Vivo Controlado
11	63 años	Biopsia + Radioterapia	Recidiva a los 8 meses	Enucleación	Vivo Controlado
12	60 años	Cirugía exerética y quimioterapia local	Recidiva a los 12 meses	Exenteración Orbitaria	Vivo Controlado
13	55 años	Biopsia + Radioterapia	Recidiva a los 10 meses	Exenteración Orbitaria	Viva Controlada
14	81 años	Biopsia + Radioterapia	Controlado	Controlado	Vivo Controlado
15	37 años	Biopsia + Radioterapia	Controlado	Controlado	Viva Controlada
16	92 años	Exenteración orbitaria	Controlado	Controlado	Vivo Controlado
17	72 años	Cirugía exerética y Radioterapia	Controlado	Controlado	Vivo Controlado
18	65 años	Cirugía exerética y Radioterapia	Controlado	Controlado	Vivo Controlado

**Discusión.**

El carcinoma epidermoide en la conjuntiva es el tumor maligno más frecuente del ojo y sus anexos precedidos por el carcinoma basal de los párpados. Este tumor es de gran importancia clínica por su evolución agresiva y porque asemejan cuadros inflamatorios crónicos capaces de enmascarar el diagnóstico. En nuestro estudio existe una predilección por el sexo masculino y un pico de incidencia en la 5ta década, como se recoge en la historia de este tumor (1,2,3,4).

Múltiples son las causas que se han invocado como etiología para el surgimiento de esta neoplasia. Entre ellos podemos mencionar el déficit de vitamina A, pero en la actualidad son 4

los factores fundamentales en esta génesis. Se ha demostrado que los rayos ultravioletas juegan el rol principal en el desarrollo de este tumor por ser capaz de producir mutaciones en el gen supresor del p53 (9,10), la infección por HPV inactiva ambos p53 y la proteína Rb, y es considerado uno de los más importantes factores invocados para la iniciación y progresión de esta enfermedad. McDonnell y colegas han demostrado que el 88% de estas lesiones son infectadas por HPV-16 (6-12). Le continua en importancia la infección por el virus HIV en pacientes por debajo de 50 años, lo cual aumenta 8 veces la posibilidad de desarrollar un carcinoma epidermoide de la conjuntiva (13); finalmente la inmunodepresión



primordialmente en pacientes transplantados también incrementa el riesgo del desarrollo de esta neoplasia (12- 15).

Aunque son muchos los trabajos publicados, la mayoría atribuyen a la acción de los rayos ultravioleta y a la infección por papiloma virus el rol protagónico en el desarrollo de este tumor. En nuestra serie de estudios en pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide y lesiones premalignas de la conjuntiva se aislaron papiloma virus ( 16 - 18).

Las manifestaciones clínicas son variables, se describen cuadros tan agudos de dolor ocular con crecimiento rápido de gran masa tumoral que invade toda la conjuntiva ocular acompañándose de ptosis palpebral cuando ha infiltrado la órbita; en otros cuadros más lentos y progresivos el crecimiento es hacia estructuras vecinas como maxilar o etmoides. La forma Intraocular de presentación y/o evolución sigue un curso diferente, las células tumorales infiltran los canales esclerales del limbo, la malla trabecular, la raíz del iris, cuerpo ciliar y espacio subretiniano.

La forma de infiltración de nuestra serie de estudio fue la directa por continuidad, el tumor infiltró la esclera a nivel del limbo corneo escleral e invadió la cámara anterior. Con relación a las metástasis a distancia las más frecuentes han sido a ganglios preauriculares, submaxilares y sistema nervioso central (14).

El tratamiento convencional del CEC es la resección simple de la lesión, pero se reporta un elevado índice de recurrencias para diferentes series: 25 - 53%, 10- 64% por debajo de 50 años, por lo que el tratamiento clásico en los últimos años ha consistido en una resección amplia de lesión asociado a crioterapia en el lecho y en los bordes de la misma. A pesar de ello, distintos autores han publicado recurrencias de 7,7% en tumores primarios y de 16,6% en tumores recurrentes con esta técnica (15, 16,17).

En el 50 % de los pacientes de esta serie referida las lesiones estuvieron incompletamente reseçadas, sin embargo en las NIC

con exéresis completa de la lesión las recurrencias fueron de un 5% (18,19). Pocos autores abogan por el tratamiento quirúrgico y la radioterapia adyuvante por las complicaciones asociadas a este tratamiento (cataratas, glaucomas neovasculares, degeneraciones corneales, etc.), las cuales comprometen la visión y el globo ocular, sin disminuir la aparición de recurrencias (20, 21,22).

En el mundo actualmente son múltiples los estudios in vitro e in vivo realizados en busca de drogas citostóticas con posibilidades de disminuir el porcentaje de recidivas de estos tumores, se han reportado resultados alentadores en la asociación de la cirugía con el 5-fluoracilo y/o mitomicina .

La quimioterapia tópica y local con drogas antineoplásicas ha sido recientemente propuesta como una nueva y eficaz vía de tratamiento del carcinoma epidermoide de la conjuntiva para evitar enucleaciones y exenteraciones orbitarias (23-32). Este tumor invade el globo ocular y la órbita en una etapa avanzada. Es bueno destacar, que un tratamiento rápido y correcto es capaz de prevenir los tratamientos mutilantes que se asocian a la evolución natural de esta enfermedad.

#### Recomendaciones.

1. Hacer un examen clínico exhaustivo de todos los pacientes en nuestras consultas.
2. Sospechar la enfermedad ante cualquier lesión conjuntival que no se resuelva con los tratamientos médicos habituales.
3. Realizar biopsia ante la sospecha de un posible tumor.
4. Remisión de los pacientes al área especializada para el diagnóstico y tratamiento de los mismos.

#### Bibliografía

1. Tun M, Char DH, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. Analysis of 60 Cases. *Br J Ophthalmol* 1999; 98 : 103.
2. Erle JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986, 93: 176 -183.
3. Glasson WJ, Hirst LW, Axelsen RA, Moon M. Invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1994, 112: 1.342 - 1.345.
4. Lee G A, Hirst L W. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in Metropolitan Brisbane. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 525- 527.
5. Newton R, Ferlay J, Reeves G, et al. Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of squamous cell carcinoma of the eye. *Lancet* 1996; 347: 1450- 1451.
6. Odrich M G et al. Un espectrum de tumores escamosos bilaterales de conjuntiva asociados con papillomavirus humanos tipo 16. *Ophthalmology* 1991; 98(5): 628- 635.
7. Lee G A, Hirst L W. Incidence of ocular surface epithelial dysplasia in Metropolitan Brisbane. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 525- 527.
8. Sun EC, Fears TR, Goedert JJ. Epidemiology of Squamous cell Conjunctival cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 73-79.

9. Newton R.. A review of the etiology of Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *Br J Cancer*1996; 74: 1511-1513
10. Newton R., Ferlay J, Reeves G, et al Effect of ambient solar ultraviolet radiation on incidence of squamous cell carcinoma of the eye. *Lancet* 1996 : 347: 1450-1
11. Li G, Ho VC, Berean K, Tron VA. Ultraviolet radiation induction of Squamous cell carcinomas in p53 transgenic mice. *Cancer Res* 1995; 55: 2070- 2074
12. Marc'hadour F L, Romanet J PFdilia A, et al Schwannoma of the bulbar conjunctiva. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 1258- 1260.
- 13... Macarez R, Bossis S, Robinet A, et al Conjunctival epithelial neoplasias in organ transplant patients receiving cyclosporine therapy. *Cornea* 1999; 18: 490-774.
14. Lopez Garcia J S, Elousa D E Juan I, Gonz les Morales M L et al Carcinoma de c lulas escamosas conjuntival con invasi n orbitaria. *arch. de Ofalmol* No 9. Sept 2000.
15. Seitz B, Fischar M, Holbach L M, Numann G O H. Differential diagnosis and progress of 122 excised epibulbar epithelial neoplasias. *Klin Monatsvi Augenheilkd* 1995: 207: 239- 246.
16. Tabin G, Lewvin S, Snibson G, et al. Late recurrences and the necessity for Long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997; 104: 480- 492.
17. Sprau/1 CW, Lang GK. Oncocytoma de la conjunctiva. *Klin Monatsbl Augenhilddkd* 1996; 209: 176- 177.
18. Erie JC, Campbell RJ, Liesegang TJ. Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia. *Ophthalmology* 1986: 93:176- 183.
19. Midena E, Segato T, Blarzino MC. Effects of ionizing radiation on human Conjunctival epithelial cells: a clinical and citologic study. *Ophthalmologica* 1991; 203: 75- 81.
20. Lommatzsch P K. Conjunctival tumours and their radiotherapy. In: Alberti W E, Sagerman R H, eds. *Radiotherapy of intraocular and orbital tumours*. Berlin:Springer-Verlag, 1993; chapter 25.
21. Zehetmayer M, Menapace R, Kulnig W. Combined local excision and brachiterapy with ruthenium 106 in the treatment of epibulbar malignancies. *Ophthalmology* 1993; 207: 133- 139.
22. Yeatts RP, Ford JC, Stanton CA, et al Topical 5-fluorouracil treating epithelia neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 1995: 102: 1338- 1344
23. Wilson M W, Hungerford J L, George S M, Madreperla SA. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctiva and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 303- 311.
2. Heigle T I. Stulting R D. Palay DA. Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Am J Ophtha/mo/1997; 124: 397-399.*
25. Frutch-Pery J, Sugar J, Baum J, Sutphin JE, Pe'er J, Savir H et al Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology* 1997; 104: 2085- 2093.
26. Grossniklaus HE, Aaberg TM. Mitomycin C treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997: 124: 381-383.
27. Midena Edoardo, Degli Angeli Claudia, Valenti M ximo, de BelbisValentina, Boccato Paolo. Treatment of Conjunctival Squamous Cell Carcinoma UIT topical 5- fluoroacil *Br J Ophthalmol* 2000 ; 84: 268- 272.
28. Midena E, Degli Angeli C, Boccato P. Conjunctival squamous cell carcinoma treated with topical fluorouracil *Arch Ophthalmol* 1997:115:1600-1601.
29. Carlsburg O, Kallen C, Hillenkamp J, Sundmacher R, Pomjanski N, Bocking A. Topical mitomycin C and radiation induce canjunctival DNA-Polyploidy. *Anal Cell Pathol* 2001; 23(2) 65- 74.
30. Carlsburg O. Kersten A. Sundmacher R, Nadjari B. Pomjanski N. Bocking A. Treatment of 9 squamous epithelial carcinoma in situ lesions of the Conjunctiva (CIN) with mitomycin C eye drops In cytological and DNA Image cytometric control *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2001 Jun; 218(6) :429- 434.
31. Sherman MD. Feldman KA. Farahmand SM. Margolis TP. . Treatment of conjunctiva squamous cell carcinoma with topical cidofovir. *Am J Ophthalmol* 2002;134(3): 432- 433.
32. Shields CL. Naseripour M. Shields JA. Topical mitomycin C for extensive recurrent conjunctiva-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(5) : 601- 606.

