

# Tratamiento farmacológico de las neoplasias intraepiteliales de la córnea y conjuntiva

R. Quintana<sup>1,2,3</sup>  
J. Folch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínic  
Barcelona

<sup>2</sup>Universitat Barcelona

<sup>3</sup>Oftalmología  
Consulting

## Resumen

La neoplasia intraepitelial de la córnea y conjuntiva es uno de los tumores más frecuentes de la superficie ocular. Aunque la mayoría de veces se resolvían de forma correcta con el tratamiento clásico (cirugía y crioterapia), un porcentaje elevado de casos presentaban recurrencias.

El empleo de nuevos fármacos (5-Fluoracilo, Mitomicina C, Interferon alfa 2b) ha demostrado su utilidad en el manejo de estos tumores.

En esta revisión presentamos los últimos avances y nuestra experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la neoplasia intraepitelial de la córnea y conjuntiva.

## Resum

La neoplàsia intraepitelial de la còrnia i la conjuntiva és el tumor més freqüent de la superfície ocular. Amb el tractament clàssic (cirurgia i crioteràpia) es resolien la majoria de casos, però un percentatge alt d'aquests presentaven recurrència.

Nous fàrmacs com el 5-Fluoracil, la Mitomicina C i l'Interferó alfa 2b han demostrat ser molt útils en el tractament d'aquests tumors.

En la revisió que teniu a les vostres mans us presentem els últims avenços, així com la nostra experiència en el diagnòstic i el tractament de la neoplàsia intraepitelial de la còrnia i la conjuntiva.

## Summary

Intraepithelial neoplasia of the cornea and conjunctiva is relatively common in clinical ophthalmic practice, representing approximately one third of all surgically excised acquired epithelial lesions of the conjunctiva.

Surgical excision and cryotherapy are the classic treatment of these lesions, but they are associated with high recurrence rate.

5-Fluorouracil, mitomycin C and interferon  $\alpha$  2b are new pharmacological agents that have proved their efficacy in the treatment of NI.

We present the last advances and our experience in the diagnosis and treatment of the intraepithelial neoplasia of the cornea and conjunctiva.

## Introducción

La neoplasia intraepitelial (NI) de la córnea y conjuntiva es un término utilizado para designar enfermedades tumorales confinadas en el epitelio de la superficie ocular con diagnóstico clínico e histopatológico, pronóstico y tratamiento muy simi-

lares, y que incluye conceptos utilizados con anterioridad como el de displasia y carcinoma *in situ*.

Se denominaba carcinoma *in situ* cuando la lesión afectaba a todo el espesor del epitelio de la superficie ocular, apareciendo en la histología células atípicas y pérdida de la polaridad normal entre el epitelio basal y apical. La displasia consistía en cambios si-

Correspondencia:  
Ramon Quintana i Conte  
Felipe de paz 12, 14º-3ª  
08028 Barcelona  
E-mail:  
ramonquintanaconte  
@hotmail.com

milares pero sin afectar a todo el espesor epitelial y normalmente se graduaba como escasa, moderada o severa dependiendo de la extensión del epitelio afectado y del grado de atipia celular. Cuando las células atípicas se extienden más allá de la membrana basal epitelial, denominaremos a la lesión carcinoma invasivo de células escamosas. El término NI sustituye a otros empleados con anterioridad como enfermedad de Bowen, epiteloma de limbo y a los expuestos anteriormente de displasia y carcinoma *in situ*<sup>1,2</sup>.

La neoplasia intraepitelial es la tumoración más frecuente de la superficie ocular<sup>3</sup> y representa aproximadamente una tercera parte de todas las lesiones epiteliales de la conjuntiva intervenidas quirúrgicamente y el 33,4% de las epiteliales adquiridas. En el área metropolitana de Brisbane, Australia, apareció con una incidencia de 1,9 por 100.000 y año<sup>1,3</sup>.

Las displasias pueden progresar a carcinoma *in situ* y estas dos entidades son lesiones precursoras del carcinoma invasivo de células escamosas, aunque por suerte esta última tiene un grado de malignidad bajo, habiéndose publicado tan solo 9 muertes relacionadas con el tumor en la literatura<sup>1</sup>.

## Etiología

La etiología de la NI se relaciona clásicamente con unos factores de riesgo como la exposición a la radiación ultravioleta, exposición a productos del petróleo o del humo del tabaco, portadores de lentes de contacto, pacientes con piel clara y pigmentación ocular, etc<sup>3</sup>. Recientemente se ha descrito la infección por el virus del papiloma humano (VPH) e incluso se han postulado la infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y el herpes simple<sup>4</sup> como factores etiopatogénicos de la NI.

En Miami, el 50% de los pacientes menores de 50 años con NI eran portadores del VIH<sup>3,5</sup>, aunque no queda claro si estas últimas infecciones creaban un efecto permisivo o causativo para la aparición de la NI. Sin embargo, la detección de VPH tipo 6 y 11 en los tumores<sup>6</sup> y la reciente detección en la totalidad de 10 biopsias con diagnóstico anatomopatológico probado de NI, de ADN y ARN mensajero de VPH tipo 16 o 18, correspondiente a la región E6 (región que codifica una proteína asociada a genes supresores tumorales<sup>7</sup>), ha reforzado la interrelación entre la infección por VPH y la NI, al igual que sucede en la NI del cuello uterino, si bien otros resultados no son tan concluyentes<sup>8</sup>. Otros han responsabilizado a una disfunción de las stem cells limbares en la etiología de la NI<sup>9</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de la NI de córnea y/o conjuntiva se basa en el aspecto clínico característico, apoyado por estudios mediante histopatología y/o citología.

Se trata de pacientes con lesiones gelatinosas blanquecinas y/o papilares elevadas, con placas leucoplásicas, normalmente situadas en zonas de exposición (limbo de la hendidura interpalpebral)<sup>5,10</sup>, que suelen acudir a consulta por presentar molestias oculares e hiperemia en el 67% de los casos o por la propia visualización de la tumoración<sup>11</sup>; incluso se ha descrito un caso asociado a queratitis infecciosa<sup>12</sup>.

Cuando existe afectación corneal, aparecen unas placas grises intraepiteliales en el limbo corneal adyacente, la mayoría de veces, a la lesión conjuntival. Si progresa, aparecen gránulos blancos finos en su espesor y extensiones digitiformes planas que avanzan hacia el centro de la córnea, si bien estas últimas pueden regresar y volver a aparecer en su curso evolutivo natural.

En los estudios de anatomía patológica nos encontraremos un epitelio corneal hipercelular, grueso, con pleomorfismo celular y adhesión intercelular escasa en las capas profundas. Ultraestructuralmente aparece una disminución de las adhesiones desmosómicas, un aumento de filamentos intracitoplasmáticos de queratina y una pérdida de la membrana basal y de hemidesmosomas<sup>13</sup>.

Se han descrito dos variantes clínicas de NI córneoconjuntival: una forma actínica y una forma difusa.

En la forma actínica la tumoración se sitúa en el limbo córneoconjuntival, en la zona de la hendidura interpalpebral, y suele aparecer sobre todo en varones entre la sexta y séptima década de la vida. La lesión puede asociarse a pinguécula o pterigión y presenta elastosis solar de la sustancia propia subyacente. Esta neoplasia se cura casi siempre tras excisión quirúrgica, incluso cuando presenta extensión corneal y esta no se reseca en su totalidad. Se ha publicado un caso de regresión espontánea de NI tras biopsia conjuntival y excisión de papiloma palpebral adyacente<sup>14</sup>.

La segunda variedad clinicopatológica es la neoplasia intraepitelial difusa. Menos frecuente que la anterior, puede presentarse en forma de afectación difusa tanto de la conjuntiva bulbar como tarsal, muchas veces mal etiquetada de blefaroconjuntivitis crónica unilateral e incluso presentando simbléfaron, por lo que puede incluirse en el diagnóstico diferencial de los síndromes con cicatrización conjuntival.

Esta variedad es difícil de tratar porque sus bordes no son nítidos y clínicamente no podemos diferenciar las áreas sanas de las que no lo están, siendo por ello frecuentes las recidivas y las cirugías de repetición<sup>1</sup> (Figura 1).

## Recurrencias

El principal tema de estudio en relación con esta patología ha sido durante mucho tiempo el de las recurrencias. En primer lugar, debemos citar que su porcentaje se sitúa entre el 4,5 y el 56%, pero las series estudiadas varían en cuanto a tratamiento realizado, afectación o no de los márgenes quirúrgicos, tipo histológico y tiempo de seguimiento<sup>5,11,12,15,16</sup>.

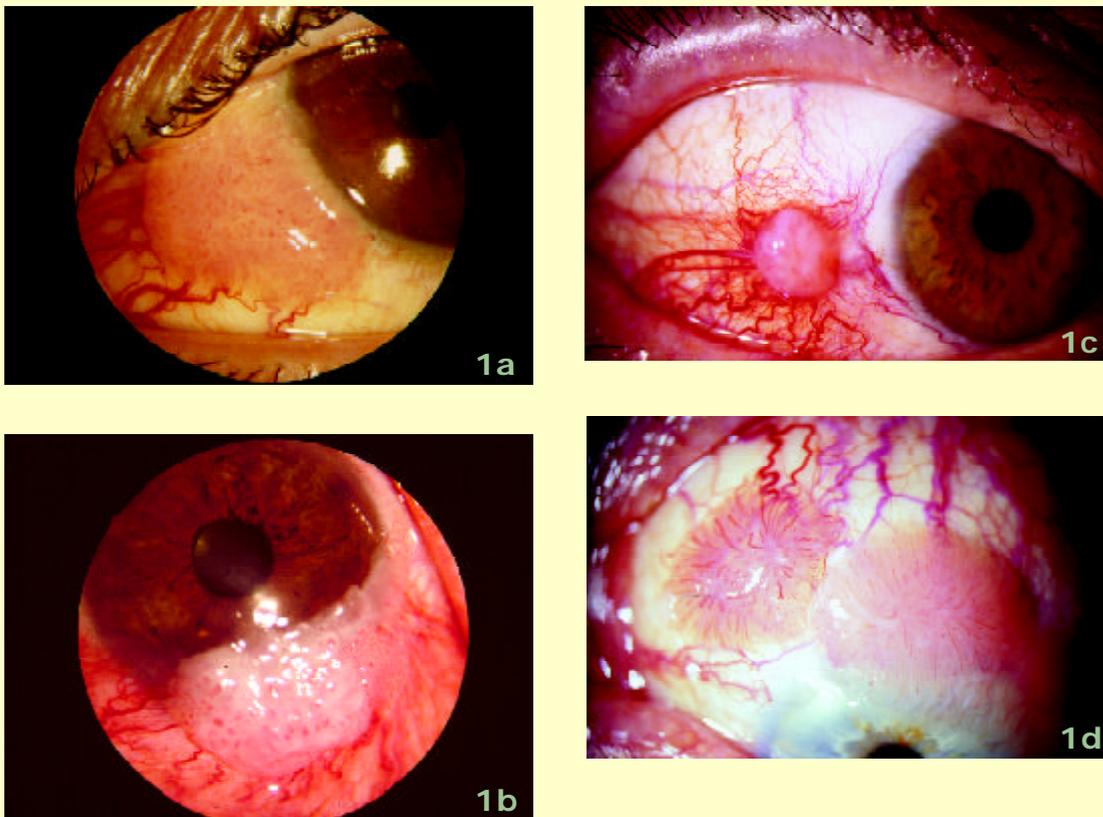
En un estudio de 79 ojos y seguimiento de 15 años, el 39% de los pacientes presentaron recurrencia de la enfermedad tras excisión quirúrgica completa de la lesión clínica. De los 18 ojos en que se observaron células displásicas en los márgenes quirúrgicos, el 56% presentaron recurrencias, mientras que en el

resto las recurrencias fueron del 33%. En este estudio no se encontró relación entre recurrencia y clasificación histológica, notando que el tiempo de recurrencia osciló entre 33 días y 11,5 años, y una tercera parte lo hizo después de 4 años; la recurrencia fue más rápida si los márgenes estaban afectados. 7 de los casos progresaron a carcinoma de células escamosas invasivo y 4 casos condujeron a ceguera o enucleación<sup>12</sup>.

En otro artículo más reciente, las tasas de recurrencia fueron mucho más bajas debido probablemente a tratamientos más agresivos. Con un seguimiento medio de 56 meses (18-226 meses), la tasa de recurrencia se situó en el 4,5%, no apareciendo metástasis ni produciéndose ninguna muerte.

## Tratamiento

En el tratamiento de las NI, además la cirugía se han utilizado de forma complementaria para reducir el número de recidivas diversas terapias tales como



**Figura 1.** Variantes clínicas de la Neoplasia Intraepitelial de la córnea y conjuntiva (NI). Las tres primeras pertenecen a la forma actínica, de aspecto gelatinoso y blanquecino con aspecto papilar, y la última es una forma difusa multifocal, en una de las localizaciones de aspecto claramente papilomatoso y en la otra con bordes poco nítidos

la radioterapia, incluyendo estroncio-90 (3000-4500 c Gy), beta y gammarradiaciones, crioterapia de los tejidos de alrededor de los márgenes quirúrgicos, diferentes agentes químicos como el dinitroclorobenceno (utilizado como agente sensibilizante de contacto para provocar una hipersensibilidad retardada de magnitud suficiente para eliminar el tumor<sup>6</sup>) y la urea tópica, y farmacológicos como el tiotepa o la vitamina A<sup>1,9</sup>, o incluso queratectomía fotorefractiva. Si bien el tratamiento más extendido ha sido la resección completa del tejido tumoral asociado o no al uso de varias hileras de crioterapia.

Se mejoraron los resultados con la técnica de estudio histológico intraoperatorio de secciones congeladas del tejido anómalo. Algunos autores proponían el uso de rosa de bengala al 1% intraoperatorio para visualizar de una forma más clara los bordes del tumor. Estos tratamientos no estaban libres de complicaciones, bien producidas por el efecto térmico y la necrosis isquémica provocada por el nitrógeno líquido de la criosonda, bien por la radiación (queratitis *sicca*, telangiectasias, cicatrización, ulceración escleral, catarata y glaucoma), y aunque reducían el número de recurrencias, estas aparecían en alrededor de 1/3 parte de los pacientes<sup>1</sup>.

Basándose en la publicación de Klein, *et al.* y utilizando 5-fluoracilo tópico en el tratamiento de la NI, en nuestro servicio habíamos utilizado en 1984 colirio de 5-FU al 30% instilado cada 3 horas para cuadros similares con éxito<sup>10</sup>.

El 5-fluoracilo (5-FU) es un fármaco citostático que inhibe la formación de ADN, bloqueando un enzima esencial: la timidilato sintetasa. El 5-FU induce inhibición de la síntesis de ADN y falta de ARN normal, lo que provoca alteraciones en el crecimiento celular conduciendo a la muerte celular. Debido a que las células tumorales se multiplican muy rápidamente y por ello requieren más ADN y ARN que las células normales, las primeras acumulan mayor cantidad de 5-FU letal. El 5-FU actuaría en la fase S del ciclo celular (síntesis activa de ADN) por lo que, en teoría, las células en fase latente podrían proliferar<sup>17</sup>.

La mitomicina C (MMC) es un antibiótico antineoplásico producido por *Streptomyces caespinosus*. Su estructura molecular contiene grupos uretano y quinona, cada uno capaz de reaccionar covalentemente con el ADN. La reducción enzimática intracelular de su anillo quinona y del grupo metoxi permiten a la MMC actuar como un agente alquilante. El ensamblaje cruzado del ADN en la posición N6 de la adenina y de las posiciones O2 y N2 de la guanina inhiben la síntesis de ADN. Ade-

más, la MMC causa la rotura de las hélices simples de ADN. Sus acciones son más potentes durante las fases G1 y S del ciclo de replicación celular.

Los agentes alquilantes se parecen en su mecanismo de acción a la radiación, siendo las células en división rápida las más sensibles. Debido a estas propiedades y a la experiencia que nos ha dado su uso en la cirugía del glaucoma como agente antifibroblástico, ha sido empleada de forma útil en el tratamiento de las neoplasias que nos ocupan. El mecanismo de acción de la MMC es dosis dependiente y se ha demostrado poca toxicidad tópica cuando el epitelio está intacto<sup>4,9</sup>.

Los interferones son una de las respuestas defensivas naturales del cuerpo humano a componentes extraños como infecciones virales, además de intervenir en la respuesta a tumores y en la regulación de la inmunidad. El interferón fue descubierto hace unos 40 años por A. Isaacs y J. Lindenmann, quienes observaron que cultivos celulares infectados por virus producían una proteína que reaccionaba con las células para otorgarles una cierta resistencia a infecciones para otros muchos virus.

Existen 3 familias de moléculas proteicas de interferón:  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ <sup>18</sup>. Estas proteínas se unen a los receptores de superficie celulares y ponen en marcha una actividad intracelular en cascada, promoviendo propiedades antivirales y antitumorales. El mecanismo de acción exacto del interferón es aún desconocido.

Los interferones alfa han sido aprobados para su uso en el condiloma *acominatum*, algunas leucemias y linfomas, sarcoma de Kaposi<sup>19</sup>, hepatitis víricas, etc. En el tratamiento de la NI se ha utilizado el interferon alfa 2b (INF $\alpha$  2b), que también se ha ensayado con éxito en el tratamiento de carcinomas baso y espinocelulares y en neoplasias intraepiteliales del cérvix uterino<sup>5,16</sup>.

### **Tratamiento de la NI con 5-fluoracilo (Figura 2)**

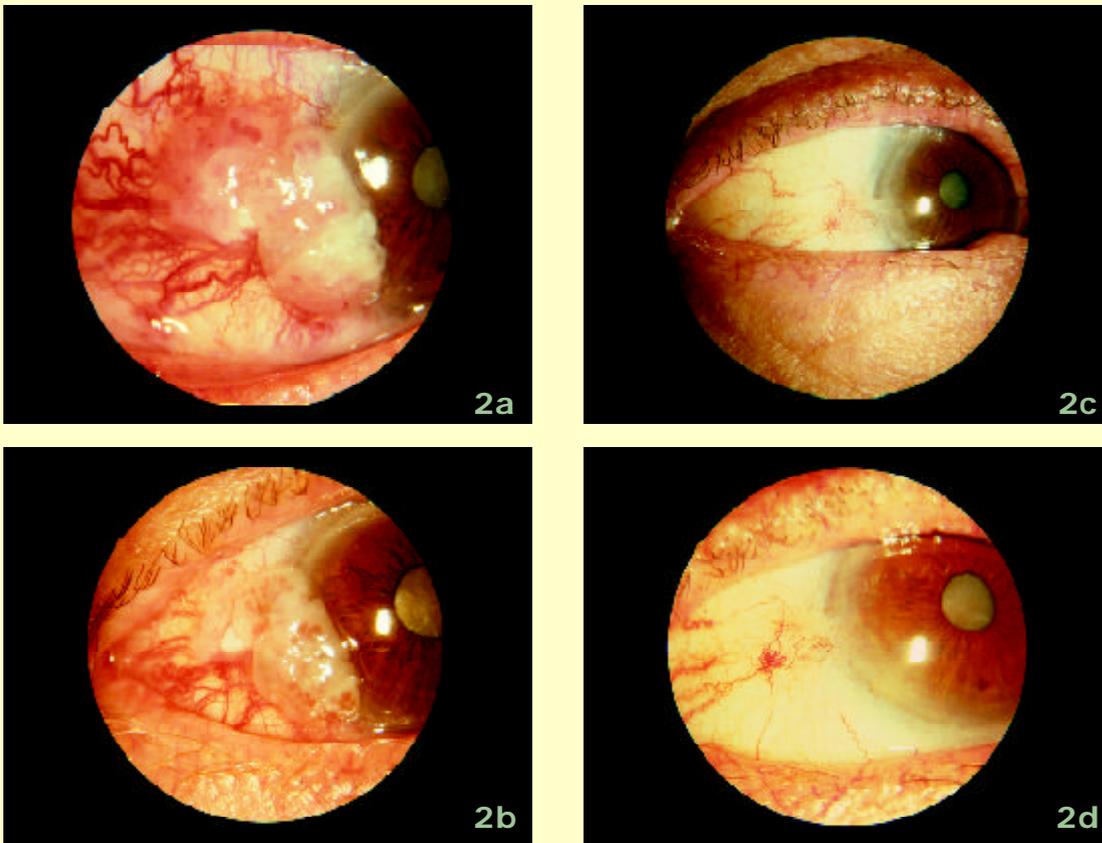
Como hemos mencionado, los primeros datos sobre la utilidad del 5-FU en el tratamiento de la NI se remontan a la década de los 70 y 80. En 1995 R.P. Yeatts, *et al.* tratan con 5-FU tópico preparado en solución de metilcelulosa al 1% instilado 3-4 gotas al día durante 14-21 días a 3 pacientes como terapia única y a otros 3 tras cirugía. Los resultados fueron mediocres, con curación de 4 pacientes, si bien uno presentó invasión que requirió una exenteración orbitaria<sup>17</sup>.

Resultados asimismo mediocres presenta también un estudio prospectivo más reciente de 7 pacientes usando la misma concentración 4 veces al día y en ciclos de 2-4 días con intervalos entre ciclos de 30-45 días. 4 de los 7 casos quedaron libres de tumor tras 3,75 ciclos y los otros 3 casos presentaron recurrencia que curó con nueva tanda de 5-FU, excepto en uno de ellos en que no se logró erradicar el tumor, por lo que se inició terapia con MMC obteniendo la eliminación de la masa tumoral. No se observó toxicidad atribuida al tratamiento<sup>20</sup>. Sin embargo, se reporta un caso de NI refractario al tratamiento con MMC en un paciente con deficiencia límbica que curó sin recurrencias en 30 meses con tratamiento con 5-FU. En este artículo se postula el efecto aditivo debido al diferente mecanismo de acción citotóxica de los 2 fármacos<sup>21</sup>.

También se ha utilizado 5-FU para el tratamiento de carcinomas de células escamosas en 8 casos, algunos de ellos eran recurrencias tras cirugía; observándose regresión clínica en la totalidad de ellos y sin

recidiva en 27 meses. Aquí la concentración usada fue del 1% 4 veces al día y los cursos de tratamiento duraron 4 semanas, siendo necesario más de un curso en algunos pacientes<sup>22</sup>.

En nuestra experiencia, el 5-FU se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la NI, si bien usábamos dosis de 5 mg/ml en solución acuosa, también 4 veces al día hasta que desaparecía la lesión o se presentaban efectos secundarios como toxicidad epitelial o estenosis del punto lagrimal inferior, lo que acontecía cuando el tratamiento se prolongaba más de una semana (especialmente en algún caso con síndrome de ojo seco). Creemos que es un tratamiento útil para la NI, si bien tenemos nuestras dudas sobre su efectividad en tumores que afectan más allá del epitelio dada su escasa penetración. El 5-FU puede tener un papel en el tratamiento de estas patologías porque además sus efectos citotóxicos son menos prolongados que los de la MMC, aunque esta última ha sido mucho más estudiada como veremos a continuación.



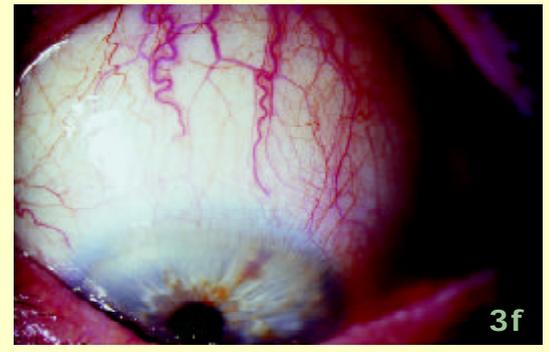
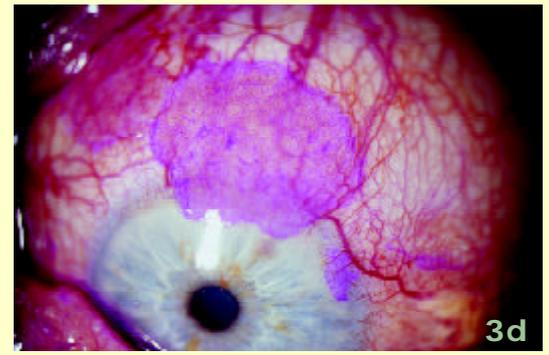
**Figura 2.**  
Paciente varón de 65 años y trabajador del campo, diagnosticado de NI y tratado con 5-FU al 1%. Se observa la disminución progresiva del tumor hasta la total resolución. No ha presentado recurrencia desde 1985

### **Tratamiento de la NI con mitomicina C (Figura 3)**

PT Finger, MS Milner y SA McComick fueron los primeros en utilizar MMC tópica en la superficie ocular para conseguir la quimiorreducción de un melanoma maligno de conjuntiva antes de la cirugía. Más tarde se utilizó con éxito en el tratamiento de tumores pigmentados de la superficie ocular<sup>23</sup>. El mismo año, en un congreso de superficie ocular celebrado en Jerusalén, Joseph Frucht-Pery y Yaacob Rozenman

presentaron una comunicación que publicaron al año siguiente en *American Journal of Ophthalmology* en la que documentaban 3 casos de NI corneal con disminución de agudeza visual tratados con MMC al 0,02% 4 veces al día. Los 3 casos curaron, apareciendo hiperemia conjuntival mínima a los 14 días que aumentó hasta provocar dolor ocular y blefaroespasmos en un caso, lo que obligó a suspender el tratamiento cuando aún quedaba lesión tumoral, que sin embargo fue desapareciendo lentamente tras el cese del tratamiento.

**Figura 3.** Paciente varón de 66 años de edad que acudió a consulta por molestias oculares leves e hiperemia, sin notar la presencia de masas tumorales ya comentadas en Figura 1, que eran ocultadas parcialmente por el párpado superior. Se instauró tratamiento con MMC al 0,04%, observándose desaparición paulatina de la lesión a pesar de encontrarse en el limbo superior, donde el acceso del fármaco instilado tópicamente era dificultoso. El paciente sigue controlándose en nuestra consulta desde 1998 sin observar recurrencias



Las concentraciones usadas en los 15 artículos revisados varían entre 0,02 y 0,04% de MMC, variando también el régimen de aplicación de las gotas entre 2, 4 e incluso 6 veces al día si no mejoraba el cuadro. La mayoría de autores prefieren el manejo con tandas de tratamiento tópico y descanso alternativas (algunos emplean la MMC 7 días seguidos de otros 7 de descanso, otros 2 semanas o más en cada ciclo, y otros mantienen un tratamiento ininterrumpido con MMC a las concentraciones y dosis habituales<sup>4,9,24-36</sup>). La terapia intermitente prevendría el daño a las células normales de crecimiento lento, dándoles tiempo a reparar su ADN del mismo modo que evitaría la deplección de células madre del limbo esclerocorneal. La sensibilidad citotóxica a los agentes alquilantes está gobernada por una batería de oncogenes, cuyo funcionamiento aún no es del todo conocido<sup>4</sup>.

Las ventajas de utilizar tratamiento farmacológico tópico en la NI podrían esquematizarse en las siguientes:

- Damos tratamiento a la superficie ocular en su totalidad. Si la NI está relacionada con la exposición actínica o vírica, podría existir una enfermedad de superficie ocular difusa, pudiendo aparecer nuevos focos tumorales relacionados con células con el ADN alterado y los tratamientos tópicos podrían actuar sobre estos focos anómalos.
- Evitamos el trauma quirúrgico.
- Es posible realizar aplicaciones repetidas y por el propio paciente.
- Se pueden tratar casos con tumores extensos que a veces abarcan casi todo el limbo sin comprometer de forma segura la viabilidad de este limbo, tan importante para un buen comportamiento de la superficie ocular. Asimismo, podemos tratar a la vez tumores con diferentes focos en un mismo ojo.
- Disminuimos el número de recurrencias.

Entre los inconvenientes destacaremos:

- Imposibilidad de obtener tejido para estudio anatomopatológico.
- Toxicidad epitelial que cede en todos los casos al suspender el tratamiento. La mayoría de las veces consiste en hiperemia conjuntival leve, malestar moderado, queratopatía punteada superficial, fotofobia y epífora. 3 casos presentaron toxicidad palpebral<sup>27,29</sup> y uno edema corneal en la zona adyacente al tumor<sup>33</sup>.
- Desconocemos efectos a largo plazo, aunque ya han transcurrido casi 10 años de los primeros

casos estudiados y disponemos de experiencia oftalmológica en el glaucoma y pterigium.

- Algunos autores han mostrado ciertas reservas al utilizar MMC en pacientes afectos de desórdenes hereditarios de la reparación del ADN tales como el Xeroderma Pigmentosum, ya que la alquilación del ADN de las células no cancerosas podría predisponer a la formación de nuevos tumores en estos pacientes (aunque debemos mencionar que el primer caso de NI tratado con MMC en Jerusalén tenía la citada enfermedad).

La MMC es efectiva en el tratamiento de NI tras cirugía cuando observamos que los márgenes quirúrgicos no han quedado libres de tumor<sup>24, 28</sup>. Asimismo, es también efectiva como tratamiento complementario a la cirugía para evitar recidivas a medio plazo<sup>36</sup>.

En la literatura aparecen también casos tratados con MMC cuando habían fracasado otros tratamientos farmacológicos como el 5-FU, tal y como hemos comentado con anterioridad, o INF $\alpha$  2b en el caso de una niña de 5 años que respondió bien a la MMC asociada a excisión quirúrgica sin recidivas<sup>32</sup>.

Un aspecto importante a resaltar son los cambios histológicos que aparecen tras el tratamiento con MMC, ya que en algunas ocasiones deberemos diferenciarlos de cambios tumorales en pacientes tratados farmacológicamente con sospecha de recidiva. Aparecen cambios reactivos, no neoplásicos del epitelio conjuntival, aumento nuclear e hiperplasia de la cromatina, eosinofilia en el citoplasma, necrosis celulares aisladas e inflamación crónica subepitelial muy ocasionalmente<sup>37</sup>. Estudiando los cambios en el ADN, encontramos cambios citomorfológicos y euploide ADN-poliploide en todas las muestras analizadas tras haber recibido terapia con MMC. Estos cambios permanecieron estables en el 94% de los pacientes y deben diferenciarse de los cambios aneuploides del ADN que indican recurrencia del tumor<sup>25</sup>. La citometría de la imagen ADN es altamente sensible y específica para el diagnóstico y monitorización de la terapia en NI.

En nuestra experiencia, la MMC ha mostrado ser muy eficaz en el tratamiento de la NI de córnea y conjuntiva. En la literatura una gran mayoría de casos se resuelven con el tratamiento a pesar de la variedad en las dosis totales empleadas, si bien unos pocos (menos del 5% de los publicados) no responden al tratamiento y requieren de otras intervenciones.

Nuestros 7 pacientes mostraron remisión clínica completa tras tratamiento con MMC tópica con efec-

tos secundarios escasos que se limitaron a toxicidad epitelial leve, si bien nunca utilizamos la MMC con superficies epiteliales no íntegras debido a los graves efectos secundarios descritos tras cirugía de pterigium (escleromalacia, perforación corneal, etc.) reportados en la literatura y alguno observado en nuestro servicio. Tampoco lo hemos utilizado para tratar neoplasias invasivas debido a la falta de penetración que observamos con epitelio íntegro. Pero uno de los pacientes tratados presentó recurrencia unos meses tras el cese de la MMC, lo que nos introdujo en la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento farmacológico con el interferon.

#### **Tratamiento de la NI con interferon $\alpha$ 2b (Figura 4)**

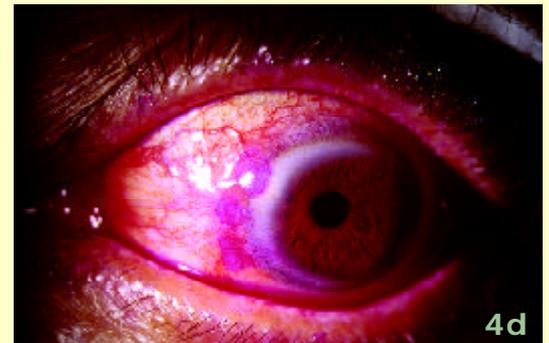
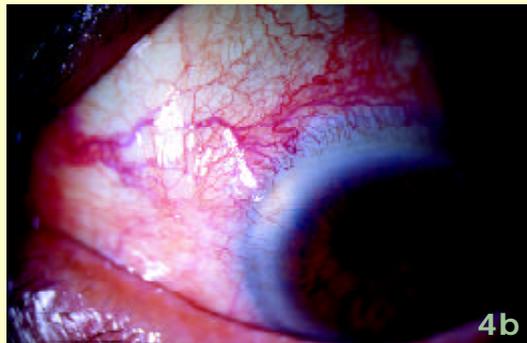
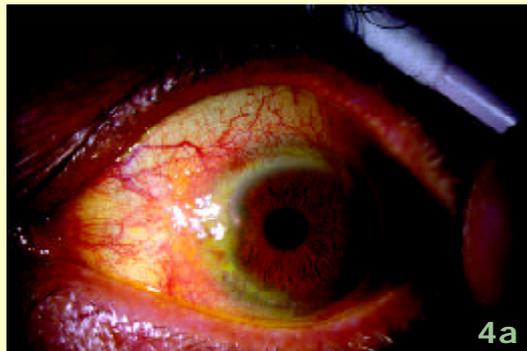
Steven L. Maskin publicó en 1994 el primer caso (aunque en 1987 ya se había utilizado el interferon  $\alpha$  en NI por vía intramuscular con efectos no concluyentes<sup>6</sup>) de NI tratado con Interferon  $\alpha$ -2b en colirio en un paciente de 55 años con NI que había recidivado tras excisión quirúrgica asociada a 3 hileras de crioterapia. La concentración empleada fue la

standard y con sólo 2 aplicaciones al día ya se observó una mejoría evidente a la semana de iniciado el tratamiento<sup>38</sup>.

El INF  $\alpha$  2b recombinante ha sido utilizado tanto por vía tópica como intralesional con inyecciones subconjuntivales/perilesionales a concentraciones de 3 millones de unidades internacionales (UI) en 0,5 ml. Las concentraciones tópicas usadas son de 1 millón de UI/ml. Las dosis utilizadas varían entre 2 y 6 aplicaciones al día, siendo en la mayoría de estudios la frecuencia de instilación media de 4 aplicaciones al día<sup>5,16,39-41</sup>. En algunos casos se mantuvo el tratamiento de 15<sup>39</sup> a 30 días<sup>16</sup> después de la desaparición clínica del tumor.

Los efectos secundarios de la aplicación tópica son muy leves, destacando la aparición de hiperemia conjuntival leve y conjuntivitis folicular asintomática en la mitad de los pacientes<sup>5,41</sup>, que cedió completamente al acabar el tratamiento sin medicación adicional. No parece presentar toxicidad corneal ni potencial carcinogénico<sup>16</sup>. Por el contrario las inyecciones intralesionales de INF  $\alpha$ -2b se acompañan de fiebre transitoria y mialgias, así como de síntomas parecidos a los de una gripe durante las

**Figura 4.** Paciente varón de 60 años de edad, diagnosticado de NI difusa, que había sido tratado en otro centro. Se instauró tratamiento con INF  $\alpha$ -2b recombinante 1 millón de UI/ml. a partir del producto comercial IntronA<sup>®</sup> (Schering-Plough) 4 veces al día. Observando remisión completa a los 2 meses de tratamiento en la Figura 4b. Las Figuras 4c y 4d muestran como la tinción con rosa de bengala al 1% nos ayuda a delimitar las lesiones tumorales, así como nos enseña la forma de regresión a islotes, típica de estos tratamientos



2-3 horas posteriores a la inyección (aunque en inyecciones repetidas estos síntomas descendían mucho en intensidad). Cabe destacar también que se han descrito neuropatía y retinopatía en tratamientos sistémicos con INF  $\alpha$  2b<sup>16</sup>. El interferon  $\alpha$  ha sido empleado en varios estudios y en la clínica en varios países europeos como tratamiento coadyuvante a los antiviricos antiherpéticos como el aciclovir y la trifluorotimidina para acortar el tiempo de curación corneal de las dendritas con buenos resultados y con poca o nula toxicidad epitelial córneo-conjuntival<sup>38</sup>.

Los resultados obtenidos en la literatura revisada han sido excelentes ya que en los 20 casos descritos han curado por completo<sup>5,16,38,39,41</sup>. En 17 de ellos el interferon tópico fue terapia única y solo uno presentó recurrencia al año y esta respondió bien al iniciar otra tanda de tratamiento<sup>5</sup>. Los cambios en el tamaño de la tumoración empiezan a ser apreciables a partir del primer mes y como media la curación se obtiene en 11 semanas (28-188 días). El efecto parece ser dosis dependiente y a mayor masa tumoral mayor es el tiempo de tratamiento requerido, aunque las lesiones corneales responden más rápido que las conjuntivales<sup>5</sup>.

En nuestra experiencia el INF  $\alpha$  2b ha mostrado asimismo ser muy eficaz y con pocos efectos secundarios, aunque su acción sea más lenta que el de los fármacos comentados con anterioridad. El hecho de tener tanto propiedades antiviricas probadas en VPH, como antitumorales eficaces también en otras neoplasias, junto con su escasa toxicidad tópica y el escasísimo potencial carcinogénico nos hicieron adoptar esta terapia desde hace algunos años con muy buenos resultados, incluso en casos de recurrencia a terapia con mitomicina C (Figura 5). Nosotros lo hemos indicado en todo tipo de tumores, incluso en lesiones extensas, anulares, multifocales o en tumores situados en el limbo superior donde es más difícil que el fluido se mantenga en contacto con el tumor (creemos que por ello este caso tardó más en curar). Otros lo indican principalmente en lesiones quirúrgicas residuales y en formas difusas.

Los resultados de nuestros 5 pacientes han sido muy buenos, con restitución completa de una conjuntiva normal y sin aparición de lesiones parecidas a pinguécula como en algún caso publicado (y en el que la histología demostró sólo degeneración elastótica sin atípicas celulares)<sup>5</sup>, con mínimos efectos secundarios que nunca nos hicieron disminuir la dosis del fármaco sino al contrario, en el caso con el tumor situado en conjuntiva bulbar superior aumen-

tamos la dosis a 6 instilaciones al día y añadimos otro tapón lagrimal al punto lagrimal superior para incrementar el efecto de INF  $\alpha$ -2b aplicado sin observar efectos secundarios.

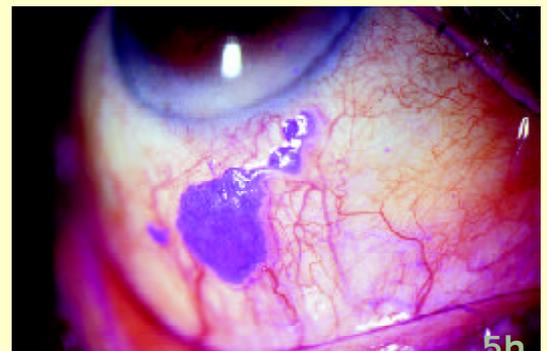
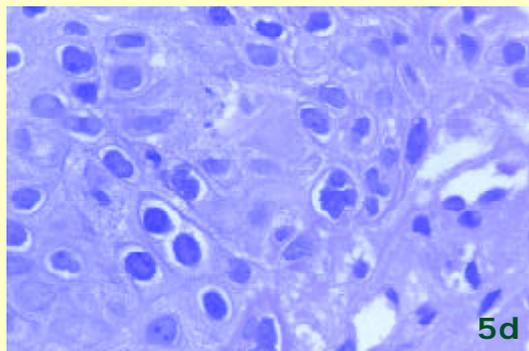
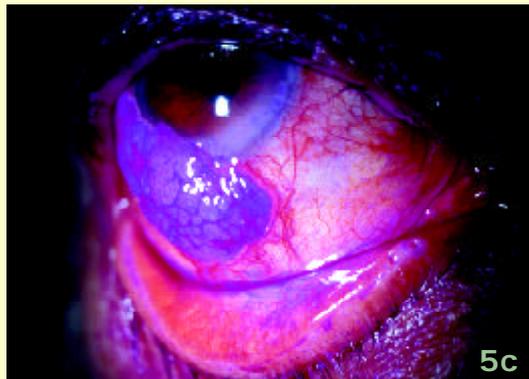
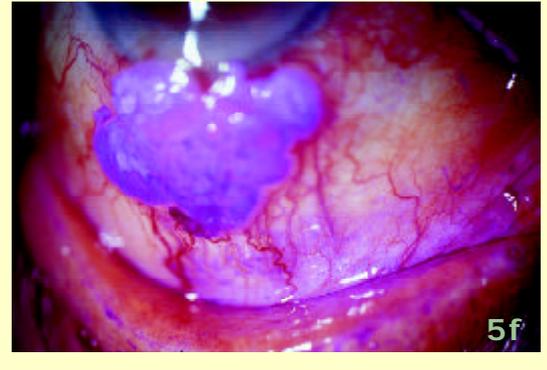
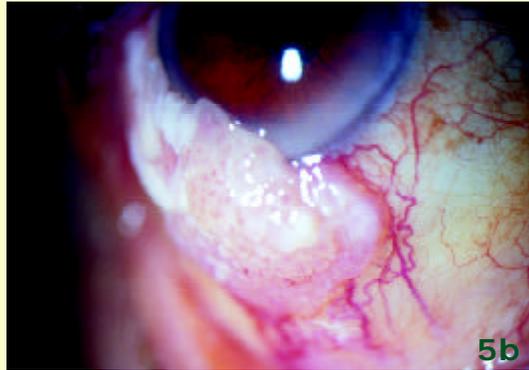
Ningún paciente ha presentado recurrencia y tres de ellos llevan ya más de 2 años libres de tumor tras el tratamiento. Por todo ello creemos que es un fármaco eficaz en el tratamiento de la NI y presenta, además de las ventajas de los tratamientos tópicos expuestos con anterioridad (realizarse en la consulta y domicilio del paciente, facilidad de aplicación, tratar la superficie ocular en su totalidad, pacientes con retraso mental o que rehusen la cirugía, etc.), el hecho de poder utilizarlo en pacientes con ampollas filtrantes funcionantes o en aquellos que la puedan requerir en un futuro, en los que es aconsejable reducir al máximo las manipulaciones físicas y químicas de la conjuntiva. Destacar para finalizar que es un fármaco comercializado en nuestro país y que el coste de un vial de 1 millón de UI es inferior a 10 euros. De todas formas, la concentración idónea, la dosis y seguimiento a muy largo plazo de los pacientes tratados con todos estos fármacos deberán esperar la aclaración de estas dudas en un estudio bien planteado, ya que por el momento todas las publicaciones se refieren a un grupo pequeño de neoplasias tratadas en cada centro.

## Pauta terapéutica empleada en nuestro servicio

- Diagnóstico clínico.
- Documentación iconográfica.
- Citología de impresión y/o biopsia y estudio histoquímico: Virus papiloma humano\*.
- Consentimiento informado del paciente.
- Protocolo medicación uso compasivo\*\*.
- Ni forma actínica\*\*\*:
  - Exeresis completa + MMC 0,02% 1 gota 4 veces al día durante 7-15 días. Iniciar el tratamiento con MMC cuando epitelio intacto.
  - Inf  $\alpha$  2b 1 millón ui/ml 1 gota 4 veces al día, hasta 15 días después de eliminación clínica del tumor.
- Ni forma difusa\*\*\*\*:
  - Inf  $\alpha$  2b 1 millón ui/ml 1 gota 4 veces al día, hasta 30 días después de eliminación clínica del tumor.

**Figura 5.**

Paciente varón de 73 años que acude a consulta para valoración de tumoración blanquecina situada en región limbar y conjuntival inferior, abarcando 4 horas del limbo. Tras realizar protocolo con consentimiento informado y medicamento de uso compasivo, se realiza biopsia cuyo resultado aparece en la Figura 5d, donde observamos hiperplasia del epitelio conjuntival, mitosis con atipias y aumento del núcleo y nucleolos algo irregulares, pero con buena diferenciación pues la relación nucleocitoplasma es correcta. En las Figuras 5e, 5f, 5g, 5h, 5i y 5j se observa la disminución importante de la tumoración, que llegó a ser completa con el tratamiento de MMC al 0,02%. Once meses después, el paciente acude de nuevo a consulta, tras haber sufrido algunos percances sistémicos que le mantuvieron en residencia de ancianos, con una masa de aspecto similar a la anterior y en una localización también inferior, aunque de volumen ligeramente superior como se observa en la imagen con lámpara de hendidura y a mayor aumento teñida con rosa de bengala (Figura 5k y 5l). En este momento se decide instaurar tratamiento con INF a 2b 1 millón UI/ml. 1 gota 4 veces al día, observando, 40 días después, la reducción significativa de la masa tumoral evidenciada en las Figuras 5m y 5n, y 4 semanas después la desaparición clínica completa de la lesión en las Figuras 5ñ y 5o. Hoy día trascurren 2 años de estas últimas fotos sin que se aprecie ningún cambio en la superficie ocular del paciente



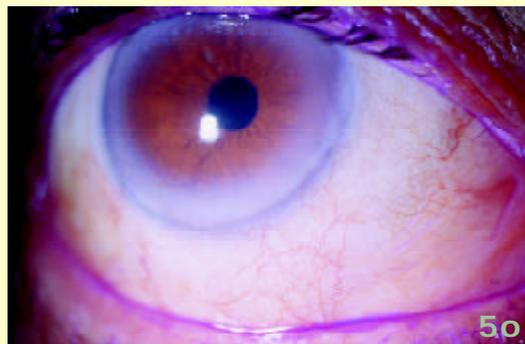
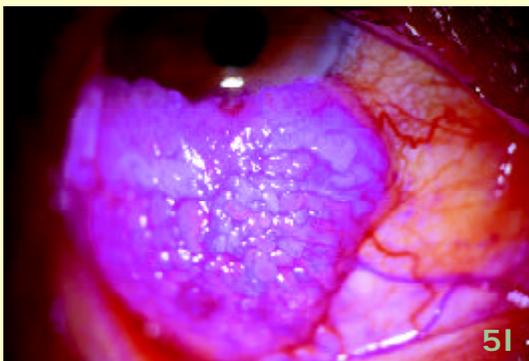
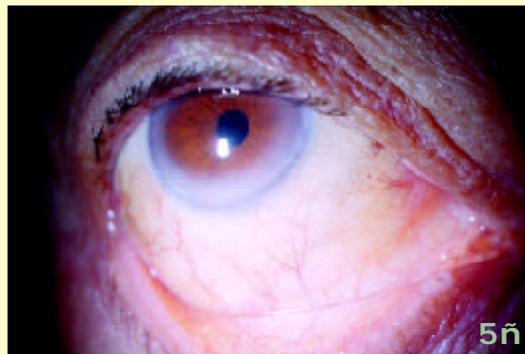
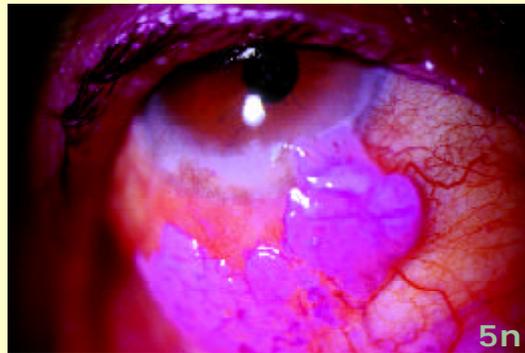


Figura 5.  
Continuación

- MMC 0,04% 1 gota 4 veces al día, en ciclos de 7 días y descanso de 7 días, hasta resolución clínica del tumor.
- Cirugía-biopsia.
- Tapones de colágeno en punto lagrimal inferior en cada visita\*\*\*\*\*.

No se aconseja superar los 14 días de tratamiento con un mismo frasco en ninguno de los medicamentos empleados en este artículo.

## Conclusiones

Como ya hemos comentado anteriormente, la neoplasia de conjuntiva y córnea es uno de los tumores más frecuentes de la superficie ocular.

Clásicamente su manejo se llevaba a cabo mediante cirugía escisional acompañada de crioterapia sobre el lecho y márgenes tumorales.

El hecho de que aparecieran recurrencias llevó a la investigación de otros tratamientos coadyuvantes ya enumerados y más recientemente al uso de nuevos fármacos, bien asociados a cirugía, bien como tratamiento único. Todo ello a partir de las bases fisiológicas por las que actúan estos medicamentos y guiados muchas veces por la experiencia que teníamos de su uso para otras patologías oculares y/o sistémicas.

Los resultados obtenidos mediante la combinación de este arsenal terapéutico es excelente siempre y cuando elijamos la terapia más apropiada para cada paciente en virtud de unos parámetros tales como localización de la lesión, aspecto clínico de la misma y la propia personalidad del enfermo.

El correcto diagnóstico, seguido de la aplicación apropiada del tipo de tratamiento más indicado en cada caso, nos llevará al éxito en la gran mayoría de las

ocasiones, con control y desaparición de la enfermedad.

## Bibliografía

1. Grossniklaus HE, Aaberg TM. Mitomycin C treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia (editorial). *Am J Ophthalmol* 1997;124(3):381-3.
2. Tabin G, Levin S, Snibson G, et al. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 1997;104(3):485-92.
3. Karp CL, Moore JK, Rosa RH. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon  $\alpha$ -2b. *Ophthalmology* 2001;108(6):1093-8.
4. Wilson MW, Hungerford JL, George SM, et al. Topical mitomycin c for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1997;124(3):301-11.
5. Karp CL, Moore JK, Rosa RH. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon  $\alpha$ -2b. *Ophthalmology* 2001;108(6):1093-8.
6. Lass JH, Foster CS, Grove AS, et al. Interferon-alpha therapy of recurrent conjunctival papillomas. *Am J Ophthalmol* 1987;103:294-301.
7. Scott IQ, Karp CL, Nuovo GJ. Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 2002;109(3):542-7.
8. Toth J, Karcioğlu ZA, Moshfeghi AA, et al. The relationship between human papilloma virus and p53 gene in conjunctival squamous cell carcinoma. *Cornea* 2000;19(2):159-62.
9. Tseng S-H, Tsai H-H, Chen FK. Successful treatment of recurrent corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin c. *Cornea* 1997;16(5):595-7.
10. Pita Salorio D, Vergés C. Tratamiento topico con 5-fluoracilo de los epitelomas de conjuntiva. *Studium ophthalmologicum* 1985;vol. IV(3):73-5.

\*Preferimos la realización de biopsia si el tamaño del tumor lo aconseja, pues así obtenemos tejido para diversos estudios. Hemos utilizado la citología de impresión en tumores pequeños o en pacientes no colaboradores para la biopsia y, si bien los resultados son buenos, en la literatura se observa una menor sensibilidad con esta prueba, además de no poder asegurar la integridad de la membrana basal. Estamos a la espera de poder realizar estudios de citometría de ADN.

\*\*Estos fármacos no tienen autorizada su utilización para la NI, por ello deben cumplimentarse los formularios para medicación de uso compasivo.

\*\*\*Utilizamos una pauta o la otra dependiendo del tamaño y localización de la tumoración, de la colaboración del paciente para anestesia local, de la presencia de glaucoma y de la aceptación del paciente para someterse a cirugía o utilizar medicamentos de uso compasivo.

\*\*\*\*Actualmente estamos utilizando INF  $\alpha$ -2b, pues nos proporciona buenos resultados clínicos incluso en pacientes con recurrencia del tumor tratado con MMC, a la vez que su mecanismo de acción nos presenta menos dudas a largo plazo.

\*\*\*\*\*Cuando la NI se sitúa en cuadrantes superiores, es anular y abarca más de 6 horas del limbo o el tamaño es grande, colocamos tapones de colágeno en ambos puntos lagrimales. Esta actuación no acarrea molestias reseñables a los pacientes en nuestra experiencia.

11. Tunc M, Char DH, Crawford B, *et al.* Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 1999;83 (1): 98-103.
12. Sridhar MS, Honavar SG, Vemuganti G. Conjunctival intraepithelial neoplasia presenting as corneal ulcer. *Am J Ophthalmol* 2000;129(1):92-4.
13. Waring GO, Roth AM, Ekins MB. Clinical and pathologic description of 17 cases of corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1984;97:547-59.
14. Morsman CD. Spontaneous regression of a conjunctival intraepithelial neoplastic tumor. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1490-91.
15. McKelvie PA, Daniell M, McNab A, *et al.* Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br J Ophthalmol* 2002;86(2):168-73.
16. Vann RR, Karp CL. Perilesional and topical interferon  $\alpha$ -2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology* 1999;106(1):91-7.
17. Yeatts RP, Ford JG, Stanton CA, *et al.* Topical 5-fluorouracil in treating epithelial neoplasia of the conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 1995;102(9):1338-44.
18. Baron S, Tying SK, Fleischmann R, *et al.* The Interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA* 1991;266:1375-83.
19. Hummer J, Gass JDM, Huang AJW. Conjunctival Kaposi sarcoma treated with interferon alpha-2b. *Am J Ophthalmol* 1993;116:502-3.
20. Yeatts RP, Engelbrecht NE, Curry CD, *et al.* 5-FU for the treatment of intraepithelial neoplasia of conjunctiva and cornea. *Ophthalmology* 2000;107(12):2190-5.
21. Yamamoto N, Ohmura T, Suzuki H, *et al.* Successful treatment with 5-FU of conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin C. *Ophthalmology* 2002;109(2):249-52.
22. Midena E, Angelli CD, Valenti M, *et al.* Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5-FU. *Br J Ophthalmol* 2000;84(3):268-72.
23. Frucht-Pery J, Pe'er J. Use of mitomycin C in the treatment of conjunctival primary acquired melanosis with atypia. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1261-4.
24. Akpek EK, Ertoy D, Kalayci D, *et al.* Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea* 1999;18:59-62.
25. Carlsburg O, Kallen C, Hillenkamp J, *et al.* Topical mitomycin and radiation induce conjunctival DNA-polyploidy. *Anal Cell Pathol* 2001;23:65-74.
26. Carlsburg O, Kersten A, Sundmacher R, *et al.* Behandlung von 9 plattenepithelialen Carcinomata *in situ* der Bindehaut (CIN) mit Mitomycin-C-Augentropfen unter zytologischer und DNA-bildzytometrischer Kontrolle. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2001; 218:429-34.
27. Daniel M, Maini R, Tole D. Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. *Clin Experiment Ophthalmol* 2002;30(2):94-8.
28. Frucht-Pery J, Rozenman Y, Pe'er J. Topical mitomycin C for partially excised conjunctival squamous cell carcinoma. *Ophthalmology* 2002;109:548-52.
29. Frucht-Pery J, Rozenman Y. Mitomycin C therapy for corneal intraepithelial neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1994;117(2):164-8.
30. Gebhardt DO. Topical mitomycin C for the treatment of conjunctival and corneal epithelial dysplasia and neoplasia. *Am J Ophthalmol* 1998;125:416-7.
31. Haas K, Ben-Dor D, Levartovsky S. Treatment of conjunctival corneal intraepithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1999;117: 544-5.
32. Hawkins AS, Yu J, Hamming NA, *et al.* Treatment of recurrent conjunctival papillomatosis with mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1999;128:638-40.
33. Heigle TJ, Stulting RD, Palay DA. Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C. *Am J Ophthalmol* 1997;124:397-9.
34. Mauricio J, Cano-Parra J. *Colirio de mitomicina 0,03% en patologías del segmento anterior ocular.* Presentación en panel. SEO 1998.
35. Rozenman Y, Frucht-Pery J. Treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia with topical drops of mitomycin C. *Cornea* 2000;19(1):1-6.
36. Shields CL, Naseripour M, Shields JA. Topical mitomycin C for extensive, recurrent conjunctival-corneal squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol* 2002;133(5):601-6.
37. Salomao DR, Mathers WD, Sutphin JE, *et al.* Cytologic changes in the conjunctiva mimicking malignancy after topical mitomycin C chemotherapy. *Ophthalmology* 1999;106(9):1756-60.
38. Maskin SL. Regression of limbal epithelial dysplasia with topical interferon. *Arch Ophthalmol* 1994;112: 1145-6.
39. Hu F-R, Wu M-J, Kuo S-H. Interferon treatment for corneolimbal squamous dysplasia. *Am J Ophthalmol* 1998;125:118-9.
40. Kotten JW, Den Otter W. Suggestion for IL-2 treatment of conjunctival squamous carcinoma. *Br J Ophthalmol* 1999;83(2):117-9.
41. Schechter BA, Schrier A, Nagler RS, *et al.* Regression of presumed primary conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon  $\alpha$ -2b. *Cornea* 2002;21(1):6-11.