

CONJUNTIVA

12

Tumores malignos de la conjuntiva

M.^ª del Rosario Touriño Peralba, Laura Martínez Pérez,
M.^ª Teresa Rodríguez Ares



12. Tumores malignos de la conjuntiva

M.ª del Rosario Touriño Peralba, Laura Martínez Pérez, M.ª Teresa Rodríguez Ares

Las neoplasias malignas de conjuntiva surgen tanto del epitelio como de células que componen el estroma (tabla 1), siendo las más representativas las neoplasias escamosas de la superficie ocular (14%), el melanoma maligno de conjuntiva (12%), y el linfoma (7%) (1,2). Como cualquier tumor maligno pueden ser potencialmente mortales si no se reconocen y tratan a tiempo.

Tabla 1. Tumores malignos de conjuntiva según la extirpe celular

Epitelio	Estroma
<p>Carcinomas Escamoso Mucoepidermoide Adenocarcinoma de células fusiformes</p>	<p>Tejido linfoide Linfoma Plasmocitoma Leucemia (metástasis)</p>
<p>Melanoma</p>	<p>Tejido vascular Sarcoma de Kaposi</p>
	<p>Tejido muscular (mesénquima) Leiomioma Rabdomiosarcoma</p>
	<p>Glándulas sebáceas Adenocarcinoma sebáceo</p>

NEOPLASIAS ESCAMOSAS DE LA SUPERFICIE OCULAR (NESO)

El término NESO, o OSSN en inglés, engloba un conjunto de tumores epiteliales conjuntivo-corneales que pueden limitarse al epitelio (*neoplasias intraepiteliales*) o invadir el estroma adyacente, previa alteración de la membrana basal (*carcinoma invasivo de células escamosas*).

Etiología

Los tumores epiteliales de conjuntiva son multifactoriales. Si bien factores ambientales como la radiación UV-B ocupan un lugar importante en su desarrollo, existen otros agentes implicados como las infecciones por el virus papiloma humano 16 y 18, VIH, y más recientemente el herpes simple tipo I. Los traumatismos continuados por exposición al polvo, viento, o sustancias tóxicas, el déficit de vitamina A, y el consumo de nicotina, también contribuyen a su aparición (3,4).

Histopatología

Las neoplasias epiteliales se clasifican desde el punto de vista *histopatológico* en:

- Neoplasia intraepitelial (NIE) grado I o displasia leve. Las células atípicas invaden un tercio del epitelio.

12. Tumores malignos de la conjuntiva

M.^ª del Rosario Touriño Peralba, Laura Martínez Pérez, M.^ª Teresa Rodríguez Ares

- NIE grado II o displasia moderada. Las atipias se adentran hasta dos tercios del epitelio.
- NIE grado III o displasia grave o carcinoma in situ. Todo el epitelio está habitado por células displásicas no obstante, su membrana basal está todavía íntegra.
- Carcinoma invasivo de células escamosas. El estroma adyacente, previa disrupción de la membrana basal es invadido por células tumorales. A diferencia de las formas anteriores, éste puede metastatizar a cadenas linfáticas regionales.

Neoplasias intraepiteliales

Su localización habitual es el espacio interpalpebral, próxima a la cornea por lo que no es infrecuente el crecimiento hacia ella. Su aspecto clínico es el de una lesión sobre-elevada, bien delimitada y con vasos conjuntivales nutricios, y puede asociarse a lesiones tipo pingüecula o pterigión. Cursan con sensación de cuerpo extraño y signos de irritación ocular. En ocasiones adquiere un aspecto de masa difusa con bordes menos definidos, y es en éste último donde las recidivas son más frecuentes. Su crecimiento es lento y su potencial maligno bajo.

Macroscópicamente se presentan de tres formas diferentes: a) forma leucoplásica, que se caracteriza por la presencia de una placa blanquecina en su superficie (hiperqueratosis secundaria) (fig. 1), b) forma gelatinosa, con abundantes vasos en su superficie (fig. 2) y c) forma papilomatosa, exofítica y de coloración rosada (fig. 3).

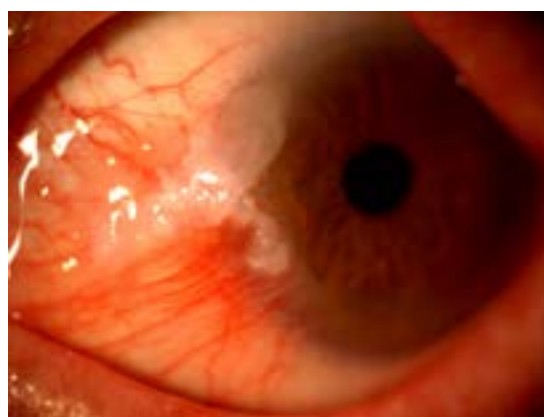


Figura 1: Neoplasia intraepitelial que adopta una forma de lesión leucoplásica en su superficie.

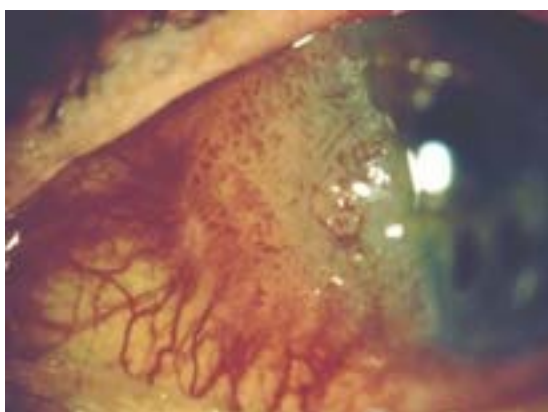


Figura 2: Neoplasia intraepitelial tipo gelatinoso con abundante vascularización.



Figura 3: Neoplasia intraepitelial de aspecto exofítico, papilomatoso que invade cornea.

Carcinoma escamoso invasivo

Es casi indistinguible, desde el punto de vista clínico, de las NIE sin embargo este tumor se presenta como una masa más amplia y sobrelevada (fig. 4). Su localización usual es la conjuntiva bulbar de la hendidura interpalpebral, no siendo infrecuente la extensión al tarso, a la cornea e incluso, en formas agresivas, a la órbita y al globo ocular.¹

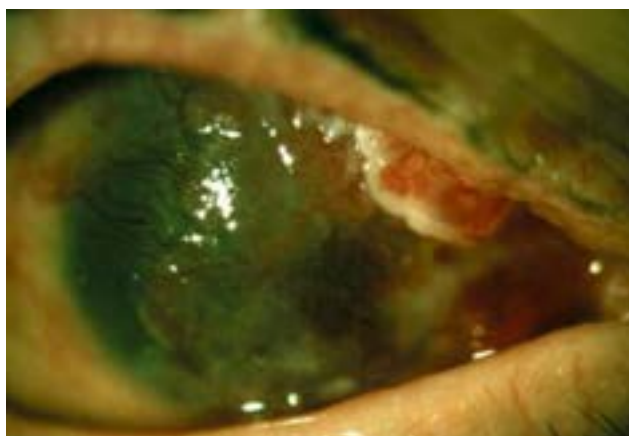


Figura 4: Carcinoma escamoso invasivo que se expande hacia la superficie corneal y al tarso.

A diferencia de las NIE, donde las células displásicas se contienen dentro de la capa epitelial, en el carcinoma escamoso invasivo existe una alteración de la membrana basal epitelial y una irrupción de células malignas al estroma adyacente.

Se diagnostica en sujetos mayores, pero puede acontecer en individuos jóvenes con antecedentes de VIH, xeroderma pigmentoso, inmunodeprimidos o enfermedades autoinmunes. Es un tumor con bajo grado de metástasis, no obstante se han descrito siembras a ganglios pre-auriculares, cervicales anteriores y glándula parótida, así como en pulmones y huesos (2).

El *carcinoma mucoepidermoide* y el *adenocarcinoma epidermoide de células fusiformes* son variantes inusuales del carcinoma de células escamosas, más agresivas y con una tasa elevada de infiltración a tejidos circundantes (órbita y globo ocular). La primera se caracteriza anatomopatológicamente por la presencia de células mucosecretoras junto a células escamosas y adenocarcinoides (5,6). Se presenta en personas ancianas y su aspecto clínico es indistinguible del carcinoma invasivo, salvo por la existencia de quistes amarillos en su interior, que no son más que células repletas de moco. El adenocarcinoma tiene un aspecto más aplanado y consta de células fusiformes, pleomórficas con núcleos hiper cromáticos (5,7).

Diagnóstico

Las NIE y el carcinoma invasivo son clínicamente indistinguibles por lo que el estudio histopatológico es imprescindible para iniciar el tratamiento. El diagnóstico de estos tumores puede hacerse mediante técnicas como:

- Citología exfoliativa. Con una espátula de platino o un pequeño cepillo raspamos la superficie de la masa a analizar que, posteriormente, se extenderá en un porta.
- Citología de impresión. Se aplica un filtro de papel de acetato de celulosa sobre la superficie del tumor.

En ambos casos, las células se fijan y, seguidamente, se hace una tinción con Papanicolaou. Las técnicas citológicas no son muy recomendadas dado que solo analizan las células superficiales, no pudiendo clasificar este tipo de tumores.

- La *biopsia* es la técnica más recomendada, permite no solo un estudio histológico detallado, sino además la clasificación de estos tumores.
- Otros métodos de exploración complementarios como la *biomicroscopia ultrasónica* (BMU), los *OCT-HR de segmento anterior* y la *ecografía ocular* nos ayudan a descartar la existencia de invasión intraocular. Si hay indicios de infiltración orbitaria realizaremos una *RNM* de la órbita.

Tratamiento

El manejo terapéutico va depender del tamaño del tumor.

En tumores pequeños y delimitados, la quimioterapia e inmunoterapia locales, son una buena opción. Nos ofrecen ciertas ventajas frente al tratamiento clásico de cirugía y crioterapia: a) una mejor recuperación clínica del paciente, b) evita las complicaciones asociadas a la cirugía y c) no depende de los márgenes quirúrgicos, al abarcar todo el tumor (8).

En tumores extensos se prefiere la cirugía asociada a crioterapia y quimioterapia.

Cirugía y crioterapia

Ambos tratamientos se complementan y permiten reducir las recidivas de un 22% aun 7-10%. Estas recurrencias tienen lugar fundamentalmente en los dos primeros años tras la cirugía.

La exéresis se realizará siguiendo las recomendaciones propuestas por Shields y cols (9). La lesión debe de ser escindida con la tenon subyacente y con 3-4 mm de margen, intentando no manipular directamente la lesión (técnica «no touch») para evitar hipotéticas diseminaciones. La homeostasis se realizará con cauterización bipolar. Si existe invasión corneal o epiescleral practicaremos una epitelectomía con alcohol absoluto y una escleroplastia lamelar, respectivamente. Tras reseca cuidadosamente el tumor aplicaremos crioterapia en el lecho escleral y en los márgenes de la conjuntiva, con técnica de congelación rápida y descongelación lenta. En el limbo esta congelación será moderada (no más de 3 segundos) para evitar en lo posible un déficit de limbo. También podemos optar por aplicar intraoperatoriamente mitomicina C al 0,04% embebida en una esponja durante 1 minuto con posterior lavado abundante con BSS.

Para reconstruir la conjuntiva utilizaremos instrumentos nuevos que eviten posibles diseminaciones. La reconstrucción del lecho expuesto dependerá del tamaño, pudiendo aproximarse los bordes conjuntivales o realizar injertos de membrana amniótica (MA)

o de mucosa bucal, si se trata de resecciones amplias. La MA es preferible a la mucosa bucal tanto por sus propiedades, como por ofrecer una mejor reconstrucción estética, y permitir una adecuada monitorización de las recidivas. Siempre que sea posible optaremos también por el uso de adhesivos tisulares.

Si hubiese invasión a estructuras adyacentes la enucleación y la exenteración son recomendables.

Quimioterapia

La quimioterapia tópica es útil en diversas situaciones: tratamiento primario de tumores pequeños, como adyuvante intraoperatorio al tratamiento combinado de cirugía y crioterapia, como quimiorreductor de masas grandes (evitará una manipulación excesiva), y para tratar recidivas, previniendo cirugías repetidas (10-12). Su principal inconveniente es su limitada penetración. Es aconsejable realizar la oclusión de los puntos lagrimales, para minimizar su paso a la cavidad nasofaríngea y su posible absorción y toxicidad, y su manipulación se hará utilizando guantes.

La Mitomicina C (MMC) y el 5-fluorouracilo son los quimioterápicos más utilizados.

La MMC es un antibiótico antineoplásico aislado del *Streptomyces caespitosus* que se caracteriza por inhibir la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos. Su mecanismo de acción imita a la radiación, siendo las células en división rápida las más vulnerables. Las concentraciones utilizadas habitualmente son al 0.02% y sobre todo al 0.04%, no obstante existen otras. Se aplica 4 veces al día durante 1 ó 2 semanas, pudiendo repetirse este ciclo a las 4 ó 6 semanas (11,12).

El 5-fluorouracilo al 1%, es un antimetabolito cicloespecífico (actúa durante la fase S del ciclo celular), que inhibe la síntesis de DNA y RNA al bloquear la timidilato sintetasa. Su administración es en ciclos, similar a la MMC (11,12). En ambos tratamientos se describen efectos adversos leves de carácter local (queratoconjuntivitis tóxica, defectos epiteliales, eritema cutáneo), y con la MMC también lisis en cornea y esclera, y déficit de limbo.

Inmunoterapia

El más usado es el *interferón alfa2 beta* (11-14). Es una glicoproteína que, tras unirse a los receptores celulares de superficie, activa una serie de mecanismos antivirales y tumorales para eliminarlos. El interferón puede ser utilizado en forma de colirio (1,10⁶ de U/l) o intralesional (3,10⁶ de U/l). El colirio es, quizás, el más empleado con una administración de entre 4 ó 6 veces al día hasta la resolución del tumor. Si nos decantamos por la inyección intralesional o perilesional ésta se realizará semanalmente, también hasta su resolución. La fiebre y las mialgias en las inyecciones, y las conjuntivitis foliculares en colirios, son complicaciones causadas con la inmunoterapia.

Otros tratamientos

La radioterapia de utilizarse se hará como tratamiento complementario a otro tipo de tratamientos y en tumores extensos. El *estroncio 90* se prefiere al haz externo o braquiterapia con placas (15).

Inhibidores del factor de crecimiento endotelial (bevacizumab o ranibizumab), o *antiVEGF*, se han propuesto para reducir la masa tumoral con resultados esperanzadores (16,17).

Recurrencias y pronóstico

Las recurrencias locales acontecen en las NIE entre un 17-24% y en el carcinoma invasivo entre un 30-41%, siendo menos frecuentes las metástasis a distancia. Un estudio reciente (18) tras aplicar la estadificación AJCC-TNM (tabla 2), identificó como factores de mal pronóstico: la edad (peor cuanto más joven), la afectación del tarso, el tamaño del tumor (>2 cm) y los estadios T3 y T4.

Tabla 2. Clasificación del Carcinoma de Conjuntiva según AJCC (8ª edición)

<p>Definición de Tumor primario (T)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TX: Tumor primario no puede identificarse - T0: No evidencia de tumor primario - Tis: Carcinoma in situ (NIE córneo-conjuntival) - T1: Tumor < de 5mm en su diámetro mayor, que invade a través de la membrana basal sin invasión de estructuras adyacentes. - T2: Tumor > de 5mm en su diámetro mayor, que invade a través de la membrana basal sin invasión de estructuras adyacentes. - T3: Tumor que invade estructuras adyacentes (excluyendo la órbita) - T4: Tumor que invade la órbita con o sin extensión superior <ul style="list-style-type: none"> T4a: Tumor que invade tejidos blandos orbitarios, sin invasión ósea T4b: Tumor invade hueso T4c: Tumor que invade senos paranasales adyacentes T4d: Tumor que invade cerebro
<p>Definición de Nódulos Linfáticos Regionales (N)</p> <ul style="list-style-type: none"> - NX: Nódulos linfáticos regionales no pueden determinarse - N0: Metástasis ausente - N1: Metástasis presente
<p>Definición de Metástasis a distancia (M)</p> <ul style="list-style-type: none"> - M0: Metástasis a distancia ausente - M1: Metástasis a distancia presente
<p>Definición del Grado Histológico (G)</p> <ul style="list-style-type: none"> - GX: Grado no puede determinarse - G1: Bien diferenciado - G2: Moderada diferenciación - G3: Pobre diferenciación - G4: Indiferenciado

MELANOMA DE CONJUNTIVA

El melanoma conjuntival (MC) es el segundo tumor maligno más frecuente de la conjuntiva tras el carcinoma de células escamosas. Representa el 2% de la totalidad de tumores oculares malignos. Su incidencia oscila entre el 0,2 y el 0,5 casos por cada 1.000.000 de personas en el mundo occidental. Al igual que el melanoma cutáneo, es más frecuente entre la población blanca no hispana. La tasa de incidencia ajustada por edad y por cada millón de habitantes difiere si se trata de negros (0,18), nativos americanos (0,17), asiáticos (0,15), hispanos (0,33) o blancos no hispanos (0,43) (1). En un estudio realizado en EEUU se detectó un alza en la tasa de incidencia ajustada a la edad del 295% en 25 años (19,20). Es un tumor que se presenta habitualmente en adultos (60-65 años), con independencia del sexo, y su aparición es inusual en menores de 20 años (21).

Genética

En esta última década, importantes hallazgos desde el punto de vista molecular apuntan hacia una vinculación entre el melanoma cutáneo y el de conjuntiva, pero no así con el de coroides. Mutaciones en uno de los genes RAF, concretamente en el oncogén BRAF (homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino v-raf) y en transcriptasa inversa de telomerasa (TERM), y la pérdida de homólogos de fosfatasa y tensina (PTEN), entre otros, son detectados en el melanoma de piel y conjuntiva (19,22). Estos avances orientan a una mejor comprensión de este tumor y ofrecerán la posibilidad de aplicar nuevas terapias compartidas con el melanoma cutáneo.

Factores de riesgo

Algunos de ellos son bien conocidos: raza caucásica, edad avanzada, mayor exposición a los rayos ultravioletas, el xeroderma pigmentosum y el síndrome de nevus displásico. Diferentes trabajos han demostrado la evolución de algunas lesiones locales a MC así, y dependiendo de las series, entre el 10-75% provienen de melanoses adquirida primaria (MAP) con atipias severas, el 20% de nevus conjuntival, y solo en el 5-12% son de novo (1,5).

– La MAP debe de ser siempre clasificada en MAP con atipias o sin atipias. Las atipias incrementan el riesgo a MC en un porcentaje no desdeñable, que dependiendo de la serie se sitúa entre un 13-46.4% en 3 años (1,23). A mayor extensión de melanoses y densidad linfática, mayor riesgo de progresión. Un incremento en el patrón de pigmentación deberá considerarse un factor de riesgo.

– Los nevus conjuntivales pueden derivar a melanoma cuando se localizan en el fondo de saco o en la conjuntiva tarsal. Cambios en el tamaño, aumento de la pigmentación o de los vasos nutricios, presencia de inflamación y recidivas tras su exéresis son factores de riesgo, con independencia de su localización (21).

12. Tumores malignos de la conjuntiva

M.^ª del Rosario Touriño Peralba, Laura Martínez Pérez, M.^ª Teresa Rodríguez Ares

Clínica

Típicamente se presenta como una lesión intensamente pigmentada plana o nodular (fig. 5), aunque se han descrito MC amelanóticos (1). En ocasiones, en su cercanía o adyacente al tumor se visualiza la lesión de la que proviene (MAP o nevus). Cualquier lugar de la superficie ocular puede verse afectada: tarso, fórnix, conjuntiva bulbar, limbo, carúncula, borde libre palpebral e incluso cornea (1,19,21). Por su malignidad puede metastatizar localmente (ganglios regionales ipsilaterales) o a distancia (pulmón, hígado y cerebro). Las recidivas locales, incluso en la órbita, son frecuentes. Por todo ello es necesario un seguimiento sistémico inicial y periódico, tanto por parte del oncólogo como del oftalmólogo. Este último practicará siempre un registro fotográfico ocular.



Figura 5: Melanoma de conjuntiva con afectación multifocal y con una gran lesión nodular en conjuntiva tarsal inferior.

Diagnóstico

Aunque la clínica es muy orientativa, la biopsia y el estudio histopatológico e inmunohistoquímico (HMB-45, S-100 y Ki-67) son fundamentales. El MC deriva de melanocitos atípicos de la capa basal epitelial que pueden invadir la sustancia propia. Son varias las extirpes celulares encontradas en este tumor, fusiformes, células globo, poliédricas pequeñas y epitelioides grandes, pero las que más se correlacionan con una elevada tasa de mortalidad son las células fusiformes (19). Practicaremos la biopsia escisional cuando la lesión sea pequeña (menor de 15 mm de extensión y menos de 4 husos horarios) y única, mientras que si se trata de una masa grande o múltiple es preferible realizar una biopsia incisional, lo que nos permitirá planificar la cirugía en base a los resultados (1).

La última clasificación realizada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) (24), posibilita estadiar el MC con forme al riesgo de mortalidad atendiendo a su localización y extensión (T), metástasis ganglionares (N) y a distancia (M).

Hoy en día contamos con pruebas de imagen (OCT-HR de segmento anterior, BMU, microscopio confocal) que sirven de apoyo diagnóstico. Deben de ser practicadas al inicio y durante el seguimiento de nuestros pacientes. Recientemente, el microscopio con sonda láser (láser pulsado de dos colores) es capaz de diferenciar químicamente el pigmento del nevus, de las MAP y del MC (25).

Con el diagnóstico inicial buscaremos siempre la existencia de metástasis. La palpación de algún ganglio regional nos guiará a la petición de una RNM de cabeza y cuello, de

una tomografía por emisión de positrones (PET), e incluso sí es alta la sospecha procederemos a la biopsia del ganglio centinela (cadena cervical o parotídea).

Tratamiento

Dependerá de circunstancias como la extensión, localización y presencia de metástasis en el momento del diagnóstico. En la actualidad, siempre que podamos, se tiende a ser conservadores intentando preservar en lo posible la visión y la estética.

Cuando el melanoma se limita a la conjuntiva bulbar su manejo, desde el punto de vista quirúrgico, es idéntico al explicado para las NESO extensas o invasivas propuesta por Shields y cols. (9).

Si la lesión es amplia y afecta al fondo de saco podremos emplear, inicialmente, quimioterapia tópica (MMC 0,04% o interferón), para intentar reducir el tumor. Seguidamente realizaremos una exéresis con amplios márgenes y crioterapia, siguiendo la técnica «non touch» (9). En la conjuntiva tarsal es necesario llevar a cabo una resección lamelar del tarso con márgenes de seguridad y reconstrucción con MA. Sí involucra el margen palpebral o a la piel adyacente se recomienda una escisión en bloque de la zona dañada (cuña tarsal completa).

En caso de afectarse la carúncula, ésta debe de ser extirpada y tratada con crioterapia y/o quimioterapia tópica. También es útil emplear MA para su reparación. La enucleación y exenteración orbitaria están reservadas, hoy en día, para casos de invasión al globo ocular o/y órbita.

Los **quimioterápicos tópicos** (MCC, 5-FU) son beneficiosos, tanto en la MAP con atipias como en el MC, para tratar lesiones difusas, multifocales o cuando se prevé que la cirugía abarque una gran extensión de limbo. Ambas permiten reducir la lesión previa a la cirugía, intraoperatoriamente son un coadyuvante a la crioterapia, tras la resección tumoral ayudan a tratar lesiones residuales desde el punto de vista histológico, y además son muy útiles en el tratamiento de recidivas locales. Se emplean concentraciones de 0,04% para la MMC y del 1% para el 5FU, se aplican 4 veces al día, en ciclos de 2-3 semanas, repetibles, y esperando unas 4-6 semanas entre los ciclos. No se recomienda superar 3 ciclos consecutivos. Si se utilizan tras la intervención retrasaremos su aplicación un par de semanas. Kurli y cols. (26) han descrito resistencias en las formas nodulares de MC.

El colirio de *interferon alfa 2 beta* por sí solo no parece ser un tratamiento eficaz ni en la MAP con atipias ni en el MC, pero tras la cirugía permite eliminar posibles lesiones residuales no visibles.

La *Braquiterapia* utiliza elementos radiactivos en las proximidades del tumor con ayuda de dispositivos especiales. Tiene ciertas ventajas sobre la quimioterapia: penetra el tumor hasta su profundidad llegando a la esclera, reduce sus efectos adversos al aplicarlo de forma fraccionada, y cuenta con dispositivos especiales para las lesiones limbo-corneales. En los MC se maneja sobre todo la braquiterapia con I¹²⁵ y el ruthenium¹⁰⁶. La

radiación con haz de protones puede ser una alternativa en tumores que, por su extensión o localización, requieran una exenteración orbitaria.

Recurrencias y pronóstico

El MC presenta recurrencias en un porcentaje no despreciable (26% a 5 años, 65% a 15 años) (21). La implicación del párpado y de la carúncula, así como extensiones amplias de tumor, presencia de densidad linfática o ausencia de márgenes limpios tras su extirpación, son hallazgos que se asocian a recurrencias. Las recidivas deben de ser tratadas precozmente, aunque en ocasiones son difíciles de reconocer, sobre todo si cursan sin pigmentación pudiendo pasar desapercibidas.

La presencia de metástasis se sitúa para este tipo de tumor en el 16% a 5 años, en el 26% a 10 años y en el 32% a 15 años, con una mortalidad del 23-40% a 10 años (19,21). Los estadios T2 y T3 muestran una mayor tasa de recurrencias, y cifras más elevadas de metástasis y fallecimiento (24).

LINFOMA CONJUNTIVAL

El linfoma conjuntival (LC) constituye el 25% de todos los linfomas extranodales, siendo el linfoma maligno no Hodgkin de células B, el más frecuente en la conjuntiva (98%), y donde el subtipo MALT es el más representativo (27). Entre un 10-15% de los LC son bilaterales. En la tabla 3 se recogen los subtipos y características epidemiológicas de los LC.

Tabla 3. Linfomas conjuntivales

Subtipos (%)	Linfoma no Hodgkin de células B (98%)	Grado malignidad	Sexo	Edad (años) presentación
81%	– L. extranodal de la zona marginal asociado a las mucosas (MALT)	Bajo	Mujer	60
8%	– L. folicular	Bajo	Similar	60
3%	– L. difuso de células B grandes	Alto	Varón	70
3%	– L. del manto	Alto	Varón	70
NO	Linfoma no Hodgkin de células T (2%)	Alto	Similar	Indeterminado

Tabla extraída de referencia 27.

Un elevado porcentaje de linfomas (67-90%) aparecen de forma aislada, sin evidencia de afectación sistémica en el momento de su diagnóstico, excepto para formas de alto grado de malignidad donde estas cifras se invierten (27). Es en esas formas aisladas donde lesiones como la hiperplasia linfoide reactiva benigna, inflamaciones reiteradas e infecciones crónicas (VIH, *Helicobacter pylori* y *Chlamydia psittaci*) tienen un papel predisponente (28). Su aspecto clínico es el de una masa sésil subepitelial asalmonada

12. Tumores malignos de la conjuntiva

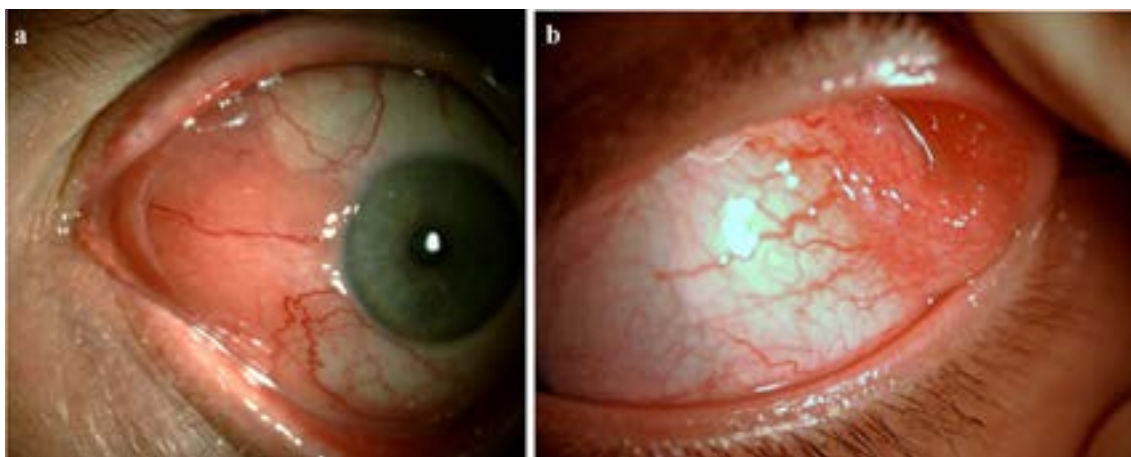
M.^ª del Rosario Touriño Peralba, Laura Martínez Pérez, M.^ª Teresa Rodríguez Ares

Figura 6: a y b: Linfoma conjuntival con aspecto de masa asalmonada subepitelial en conjuntiva nasal (a). Linfoma que simula una conjuntivitis folicular crónica en fondo de saco conjuntival superior (b).

(fig. 6a), pero también puede aparecer como una conjuntivitis folicular crónica (fig. 6b) que causa enrojecimiento y sensación de cuerpo extraño. La localización más frecuente es la conjuntiva bulbar y el fondo de saco no obstante, zonas como la carúncula o en limbo (ubicación habitual de lo LNH de células T) pueden verse afectadas.

Diagnóstico

– Aunque la clínica nos ofrece una sospecha diagnóstica, instrumentos como el OCT-HR de segmento anterior nos brinda imágenes muy sugerentes que permite diferenciarla de otro tipo de lesiones (capítulo diagnóstico diferencial de tumores conjuntivales) (28). Su limitación más notable es en las masas de volumen considerable donde el OCT-HR no es capaz de penetrar. Sin embargo, es de gran valor en la monitorización de respuesta a tratamientos, al revelar lesiones residuales que pueden ser clínicamente indetectables.

– La biopsia, es el método diagnóstico de elección ya que permite el diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico. Separar siempre una fracción en fresco para estudio citológico y genético.

Una vez se ha realizado el diagnóstico, deberemos contactar con un oncólogo para descartar la extensión sistémica. También es conveniente la realización de un TAC o RNM de órbita.

Tratamiento

Dependerá de su localización, infiltración periorcular y estadio sistémico. Como en otros tumores conjuntivales la resección asociada a crioterapia es una opción.

En formas aisladas

– En los linfomas aislados uni o bilaterales el tratamiento «*gold estándar*» es la *radiación con haz externo* que englobe toda la superficie conjuntival (bulbar, fórnix y tarso), minimizando la radiación a otras estructuras oculares. Se recomienda dosis iniciales de entre 20-30 Gy. Los efectos adversos suelen ser leves (conjuntivitis irritativa, ojo seco, atrofia de la grasa orbitaria o catarata) pero los hay graves como úlceras corneales o la retinopatía por radiación.

– *Inmunoterapia*. Cellini y cols. (29) en 1996 publicaron el primer LC tratado con éxito con *interferon-alpha 2 beta*, eficacia que han abalado otros estudios (27). Hoy en día si el linfoma es localizado y no muy extenso, se considera el tratamiento de elección. Se administra en forma de inyecciones intralesionales a dosis de $1-1,5 \cdot 10^6$ UI (0,25 ml), tres veces a la semana hasta su resolución. Puede producir reacción local folicular y cuadros pseudogripales.

– El *rituximab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige a los antígenos de superficie CD20 que expresan algunos LNH de células B causando su apoptosis. No es un tratamiento de primera línea, si no de recaídas o recurrencias (27). Su administración suele ser vía sistémica o intralesional (cuatro inyecciones semanales de unos 1,5 ml seguidos de inyecciones semestrales, hasta su desaparición). No se han descrito efectos adversos cuando se administra de forma intralesional.

– El tratamiento con antibióticos tipo *doxiciclina* o *claritromicina oral*, por sí solos no han demostrado gran eficacia, aunque puede ser valorada como terapia codyuvante.

En formas asociadas a enfermedad sistémica

Se apoyan en protocolos oncológicos, y el seguimiento lo realizarán oncólogos y oftalmólogos.

La tasa de supervivencia a 5 años del LC varía según se trate del subtipo MALT (97%) o de células de manto (9%) (27).

PLASMOCITOMA O PLASMOMA

El plasmocitoma extramedular solitario primario como neoplasia aislada de la conjuntiva es extremadamente raro. Es un tumor de células plasmáticas, que si se presenta en la conjuntiva se localiza en el fondo de saco o en la conjuntiva tarsal (30), aunque existen casos en la conjuntiva bulbar que simulan un linfoma (31). Existen falsos plasmocitomas que no son más que una reacción benigna granulomatosa de células plasmáticas secundaria a una inflamación crónica. La biopsia permite realizar su diagnóstico al demostrar la presencia de una proliferación de CD138, CD79a y cadenas ligeras *kappa*. Su tratamiento incluye la exéresis, la radioterapia externa y quimio-

rapia. Aunque su pronóstico es favorable, se recomienda un estudio sistémico inicial y de seguimiento que incluya una biopsia de médula ósea en busca de plasmocitoma óseo o mieloma múltiple.

SARCOMA DE KAPOSI CONJUNTIVAL

Tumor vascular (endotelial) maligno inusual que se presenta sobre todo en sujetos inmunodeprimidos, ya sea por el virus de inmunodeficiencia humana que han desarrollado SIDA, en sujetos trasplantados o en inmunodeprimidos por otras causas. Se ha descrito algún caso aislado en inmunocompetentes (32,33) y en su desarrollo se involucra la infección de virus herpes tipo 8 (34).

En un estudio de 140 casos de tumores vasculares conjuntivales, el sarcoma de Kaposi (SK) representó el 10,7% de la totalidad (35). El 20% de enfermos de SIDA desarrollan en algún momento un SK ocular (párpados y conjuntiva), siendo la afectación conjuntival aislada poco frecuente, incluso como primera manifestación de SIDA (36).

En la conjuntiva adopta una forma de masa móvil subepitelial de color rojizo-violácea que imita una hemorragia subconjuntival y que suele localizarse en conjuntiva bulbar, tarsal y/o fórnix. El diagnóstico es clínico en el contexto de un paciente inmunodeprimido no obstante, la biopsia nos ayudará en casos dudosos. Su presentación aislada obliga a la búsqueda de inmunosupresión (36).

No hay un tratamiento idóneo, y este dependerá del tamaño, ubicación, número de lesiones y la existencia de sarcomas extraoculares. En pacientes con SIDA deberemos incluir siempre tratamientos antirretrovirales. Las lesiones oculares responden satisfactoriamente a dosis bajas de radioterapia, pero si el tumor es focal podemos practicar una resección quirúrgica con márgenes amplios y crioterapia. Existen casos tratados con quimioterapia e incluso inmunoterapia intralesional, pero son escasos (37,38).

LEIOMIOSARCOMA DE CONJUNTIVA

El leiomioma deriva del músculo liso y es uno de sarcomas de tejidos blandos más frecuentes. Su apariencia clínica es diversa, puede simular cualquier tumor de la conjuntiva, lo que hace necesaria la biopsia para su diagnóstico. El estudio inmunohistoquímico es fundamental. Este tipo de tumores, además de ser muy agresivos, tienen una alta capacidad de diseminación sanguínea por lo que debemos solicitar un PET. Su manejo terapéutico no está muy estandarizado por lo que la cirugía con márgenes amplios negativos asociado o no a tratamiento adyuvante (radioterapia y/o quimioterapia), puede ser una opción. Sin embargo, la elevada tasa de recurrencias que muestran este tipo de tumores no excluye la enucleación o incluso la exenteración. Se debe valorar siempre la posibilidad de tratamiento adyuvante con quimioterapia sistémica (39).

RABDOMIOSARCOMA DE CONJUNTIVA

Es un tumor altamente maligno de la infancia que se origina en las células del mesénquima embrionario con capacidad para derivar a músculo estriado. Representa el 5% de los tumores pediátricos y su emplazamiento es variable, siendo muy rara su ubicación en la conjuntiva. La mayoría aparecen entre los 2 y 5 años de edad.

Es el tumor primario orbitario pediátrico más frecuente, y su variedad botrioide la que más se relaciona con la extensión al tejido conjuntival (5-8%) (40). El rhabdomiosarcoma primario conjuntival es extremadamente infrecuente (40,41). Su presentación clínica es en forma de masa polipoidea vascularizada (variedad botrioide), y para su diagnóstico es necesario practicar una biopsia, si se puede de tipo escisional, y realizar un estudio histológico e inmunohistoquímico. También solicitaremos una RNM orbitaria ya que el 20-30% de los rhabdomiosarcomas de cabeza y cuello se localizan en la órbita. El tratamiento se apoyará en los protocolos de actuación del International Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) que han conseguido tasas de supervivencia elevadas a 10 años (42). La resección del tumor con crioterapia se vinculará a una quimioterapia sistémica (vincristina, adriamicina y ciclofosfamida). La radioterapia es una opción a tener en cuenta.

ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS SEBÁCEAS

Deriva de las glándulas sebáceas de Zeiss, Meibomio y de las situadas a nivel de la carúncula. Es un tumor maligno muy raro, con un comportamiento muy agresivo (extendiéndose localmente), con una elevada tasa de metástasis (regionales o a distancia) y letal.⁴³ Por lo general, se localiza en los párpados y de ahí se expande a la conjuntiva tarsal, donde adquiere un aspecto papilomatoso y vascularizado. El adenocarcinoma sebáceo primario de conjuntiva, menos frecuente que el tarsal, tiene una apariencia casi indistinguible del pterigión, pingüecula o blefaroconjuntivitis lo que hace que su diagnóstico clínico se retrase (43,44). Ante cualquier lesión conjuntival, sí practicamos una exéresis de la misma, remitiremos siempre la pieza para estudio histopatológico y su confirmación obliga a realizar una RNM de órbita para valorar su expansión. El rastreo metastásico es obligatorio, y su tratamiento, seguirá las mismas pautas que para el carcinoma escamoso invasivo y el melanoma maligno de conjuntiva. La radioterapia es una alternativa de tratamiento. Si existe implicación de otras estructuras se considerará la enucleación o exenteración (43,45). El control sistemático de estos pacientes es importante para evaluar posibles recidivas.

RESUMEN

- Los tumores malignos de la conjuntiva más frecuentes son las neoplasias escamosas de la superficie ocular (14%), seguidos por melanoma de conjuntiva 12% y linfoma conjuntival 7%.
- En todos existen factores predisponentes involucrados en su desarrollo, pero en el caso particular del melanoma su tratamiento (MAP y nevus) puede prevenir la malignización.
- Contamos con diversas opciones terapéuticas: cirugía asociada a crioterapia, quimioterapia e inmunoterapia locales (como tratamiento único de lesiones pequeñas o como adyuvante para reducir el tumor, tratar células residuales y recidivas), entre otras.
- El melanoma de conjuntiva tiene un riesgo de metástasis a 5 años del 16% mientras que para las NESO es inferior al 1%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Indian J Ophthalmol.* 2019; 67(12): 1930-48. DOI: 10.4103/ijo.IJO_2040_19.
2. Chalkia AK, Bontzos G, Spandidos DA, Detorakis ET. Human papillomavirus infection and ocular surface disease (Review). *Int J Oncol.* 2019; 54(5): 1503-10. DOI: 10.3892/ijo.2019.4755.
3. Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, Burton MJ. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health.* 2013; 18(12): 1424-43. DOI: 10.1111/tmi.12203.
4. Shields CL, Chien JL, Surakiatchanukul T, et al. Conjunctival Tumors: Review of Clinical Features, Risks, Biomarkers, and Outcomes--The 2017 J. Donald M. Gass Lecture. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017; 6(2): 109-20. DOI:10.22608/APO.201710.
5. Saornil MA, Becerra E, Méndez MC, Blanco G. Conjunctival tumors. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009; 84(1): 7-22. DOI: 10.4321/s0365-66912009000100003.
6. Rishi P, Sharma R, Subramanian K, Subramaniam N. Mucoepidermoid carcinoma of the conjunctiva with lung metastasis. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(5): 457-9. DOI:10.4103/0301-4738.159893.
7. Capiz-Correa DR, García-Córdoba T, Tejeda-Rojas G, et al. Características del carcinoma epidermoide de conjuntiva en un hospital de concentración oftalmológico en México. *Rev Mex Oftalmol.* 2017; 91(3): 142-7. DOI.org/10.1016/j.mexoft.2016.04.012.
8. Mercado CL, Pole C, Wong J, et al. Surgical versus medical treatment for ocular surface squamous neoplasia: A quality of life comparison. *Ocul Surf.* 2019; 17(1): 60-3. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.09.001.
9. Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of conjunctival tumors. The 1994 Lynn B. McMahan Lecture. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(6): 808-15. DOI: 10.1001/archophth.1997.01100150810025.
10. Arruda-Viani G, Issa de Fendi L. Adjuvant treatment or primary topical monotherapy for ocular surface squamous neoplasia: a systematic review. *Arq Bras Oftalmol.* 2017; 80(2): 131-6. DOI: 10.5935/0004-2749.20170032.
11. Sayed-Ahmed IO, Palioura S, Galor A, Karp CL. Diagnosis and Medical Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Expert Rev Ophthalmol.* 2017; 12(1): 11-9. DOI: 10.1080/17469899.2017.1263567.
12. Al Bayyat G, Arreaza-Kaufman D, Venkateswaran N, et al. Update on pharmacotherapy for ocular surface squamous neoplasia. *Eye Vis (Lond).* 2019; 12(6): 24-35. DOI: 10.1186/s40662-019-0150-5.
13. Kim HJ, Shields CL, Shah SU, et al. Giant ocular surface squamous neoplasia managed with interferon alpha-2b as immunotherapy or immunoreduction. *Ophthalmology.* 2012; 19(5): 938-44. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.11.035.

12. Tumores malignos de la conjuntiva

M.ª del Rosario Touriño Peralba, Laura Martínez Pérez, M.ª Teresa Rodríguez Ares

14. Shah SU, Kaliki S, Kim HJ, et al. Topical interferon alfa-2b for management of ocular surface squamous neoplasia in 23 cases: outcomes based on American Joint Committee on Cancer classification. *Arch Ophthalmol.* 2012; 130(2): 159-64. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.385.
15. Ndlovu N, Ndarukwa S, Kadzatsa W, Rusakaniko S. Evaluation of the radiotherapy management of ocular surface squamous neoplasia in a high HIV prevalence setting- a retrospective review . *Infect Agent Cancer.* 2016; 20(11): 18-24. DOI: 10.1186/s13027-016-0064-y.
16. Faramarzi A, Feizi S. Subconjunctival bevacizumab injection for ocular surface squamous neoplasia. *Cornea.* 2013; 32(7): 998-1001. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318289ddd8.
17. Asena L, Altinörs DD. Topical Bevacizumab for the Treatment of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2015; 31(8): 487-90. DOI: 10.1089/jop.2014.0158.
18. Chauhan S, Sen S, Sharma A, et al. American Joint Committee on Cancer Staging and clinicopathological high-risk predictors of ocular surface squamous neoplasia: a study from a tertiary eye center in India. *Arch Pathol Lab Med.* 2014; 138(11): 1488-94. DOI: 10.5858/arpa.2013-0353-OA.
19. Vora GK, Demirci H, Marr B, Mruthyunjaya P. Advances in the management of conjunctival melanoma. *Surv Ophthalmology* 2017, 62 (1): 26-42. DOI:10.1016/j.survophthal.2016.06.00.
20. Yu GP, Hu ND, McCormick S, Finger PT. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States?. *Am J Ophthalmol* 2003; 135(6): 800-6. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)02288-2.
21. Amorim-Novais G., Karp CL. Malignant melanoma of the conjunctiva. *Arq Bras Oftalmol* 2012; 75(4): 289-295. DOI: 10.1590/s0004-27492012000400016.
22. Rossi E, Schinzari BA, Maiorano MM, et al. Conjunctival Melanoma: Genetic and Epigenetic Insights of a Distinct Type of Melanoma. *Int J Mol Sci.* 2019 31; 20(21): 5447-63. DOI: 10.3390/ijms20215447.
23. Shields JA, Shields CL, Mashayekhi A, et al. Primary acquired melanosis of the conjunctiva: risk for progression to melanoma in 311 eyes. The 2006 Lorenz E Zimmerman lectura. *Ophthalmology.* 2008; 115(3): 511-9. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.07.003.
24. Shields CL, Kaliki S, Al-Dahmash SA, et al. American Joint Committee on Cancer (AJCC) clinical classification predicts conjunctival melanoma outcomes. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* Sep-Oct 2012; 28(5): 313-23. DOI: 10.1097/IOP.0b013e3182611670.
25. Wilson J W, Vajzovic L, Robles FE, et al. Imaging microscopic pigment chemistry in conjunctival melanocytic lesions using pump-probe laser microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54(10): 6867-76. DOI: 10.1167/iops.13-12432.
26. Kurli M, Finger PT: Topical mitomycin chemotherapy for conjunctival malignant melanoma and primary acquired melanosis with atypia: 12 year's experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005, 243(11): 1108-14. DOI: 10.1007/s00417-004-1080-y.
27. Tanenbaum R E., Galor A, Dubovy SR Karp CL. Classification, diagnosis, and management of conjunctival lymphoma. *Eye and Vision.* 2019; 6: 22-37. DOI: 10.1186/s40662-019-0146-1.
28. Nanji AA, Sayyad FE, Galor A, Dubovy SR, Karp CL. High-resolution optical coherence tomography as an adjunctive tool in the diagnosis of corneal and conjunctival pathology. *Ocul Surf.* 2015; 13(3): 226-35. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.02.001.
29. Cellini M, Possati GL, Puddu P, Caramazza R. Interferon alpha in the therapy of conjunctival lymphoma in an HIV+ patient. *Eur J Ophthalmol.* 1996; 6(4): 475-7.
30. Seddon JM, Corwin JM, Weiter JJ, . Solitary extramedullary plasmacytoma of the palpebral conjunctiva. *Br J Ophthalmol.* 1982; 66: 450-4. DOI: 10.1136/bjo.66.7.450.
31. Jiang J, Liu Y, Wang F, Huang Y. An unusual occurrence of solitary extramedullary plasmacytoma in the conjunctiva. *Oncol Lett.* 2012; 4(2): 245-6. DOI: 10.3892/ol.2012.726.
32. Mikropoulos D, Mavrikakis I, Ziakas NG, et al. Kaposi's Sarcoma of the Bulbar Conjunctiva in an Immunocompetent Patient. *Case Rep Ophthalmol.* 2011; 2(2): 193-7. DOI: 10.1159/000329541.
33. Reiser BJ, Mok A, Kukes G, Kim JW: Non-AIDS-related Kaposi sarcoma involving the tarsal conjunctiva and eyelid margin. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125 (6): 838-40. DOI: 10.1001/archophth.125.6.838.
34. Verma V, Shen D, Sieving PC, Chan CC. The role of infectious agents in the etiology of ocular adnexal neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 2008; 53(4): 312-31. DOI: 10.1016/j.survophthal.2008.04.008.
35. Shields JA, Mashayekhi A, Kligman BE, et al. Vascular tumors of the conjunctiva in 140 cases. *Ophthalmology.* 2011; 118(9): 1747-53. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.04.034.

12. Tumores malignos de la conjuntiva

M.ª del Rosario Touriño Peralba, Laura Martínez Pérez, M.ª Teresa Rodríguez Ares

36. Sousa Neves F, Braga J, Cardoso da Costa J, Sequeira J and Prazeres S. Kaposi's sarcoma of the conjunctiva and the eyelid leads to the diagnosis of human immunodeficiency virus infection: a case report. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 708-10. DOI: 10.1186/s12885-018-4611-3.
37. Kohanim S, Daniels AB, Huynh N, Chodosh J. Local treatment of Kaposi sarcoma of the conjunctiva. *Int Ophthalmol Clin*. 2011; 51(4): 183-92. DOI: 10.1097/IIO.0b013e31822d68e8.
38. Qureshi YA, Karp CL, Dubovy SR. Intralesional interferon alpha-2b therapy for adnexal Kaposi sarcoma. *Cornea* 2009; 28(8): 941-3. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181967338.
39. De Groot V., Verhelst E, Hogendoorn PCW, de Keizer RJW. Conjunctival Leiomyosarcoma, a Rare Neoplasm Always Originating at the Limbus?. Report of a New Case and Review of 11 Published Cases. *Ocul Oncol Pathol*. 2019; 5(5): 333-9. DOI: 10.1159 / 000494497.
40. Shields JA, Shields CL: Rhabdomyosarcoma. Review for the ophthalmologist. *Surv Ophthalmol*. 2003, 48(1): 39-57. DOI:10.1016/s0039-6257(02)00415-0.
41. Morales LR, Alvarez A, Esguerra J, et al. Primary Conjunctival Rhabdomyosarcoma in a Pediatric Patient. *Cureus*. 2019; 11(12): 6310-4. DOI: 10.7759/cureus.6310.
42. Cris WM, Anderson JR, Meza JL, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*. 2001; 19 (12): 3091-102. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.12.3091.
43. Shields JA, Demirci H, Marr BP, et al. Sebaceous carcinoma of the eyelids: personal experience with 60 cases. *Ophthalmology*. 2004; 111(12): 2151-7. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.07.031.
44. Pandey K, Singh P, Singh A, Pandey H. Primary sebaceous gland carcinoma of the bulbar conjunctiva without involvement of eyelid: A clinical dilemma. *Omán J Ophthalmol*. 2011; 4(2): 97-9. DOI: 10.4103 /0974-620X.83665.
45. McGrath L A, Currie ZI, Singh-Mudhar H, et al. Management of recurrent sebaceous gland carcinoma. *Eye (Lond)*. 2020; 34(9): 85-1692. DOI: 10.1038/s41433-019-0756-9.

PREGUNTA TIPO TEST

(pulse en la flecha para comprobar las respuestas)

- 1. El tratamiento de las lesiones predisponentes puede evitar el desarrollo de melanoma de conjuntiva. ¿En cuál de ellas no demorarías el tratamiento?.**
 - a) Nevus conjuntival con incremento en su pigmentación
 - b) Melanosis racial
 - c) MAP con atipias, extensa y con densidad linfática elevada
 - d) MAP sin atipias
 - e) Melanocitosis ocular

- 2. Varón de 85 años de edad, con sospecha de un carcinoma escamoso invasivo en su OD que causa ojo rojo y molestias. Le ha crecido y le sangra con mucha frecuencia. Ante este tipo de lesión, y utilizando la estadificación AJCC-TNM, que factores serían de mal pronóstico.**
 - a) El sexo
 - b) El sangrado
 - c) Un tamaño superior a 2 cm y con extensión tarsal
 - d) Estadio T3 y T4
 - e) La edad del paciente

- 3. Un paciente trasplantado de riñón ha sido diagnosticado de Sarcoma de Kaposi conjuntival en su ojo izquierdo. Entre las terapias que se indican a continuación, ¿cuál no estaría indicada?**
 - a) Mitomicina C 0,04% intralesional
 - b) Cirugía y crioterapia
 - c) Interferón alpha 2 beta perilesional
 - d) Antirretrovirales
 - e) Radioterapia a dosis bajas