

Aplicación del interferón alfa 2b en el carcinoma in situ conjuntival: seguimiento de cuatro casos

APPLICATION OF TOPICAL INTERFERON ALPHA 2B IN CORNEAL-CONJUNCTIVAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA: MONITORING OF FOUR CASES

José Enrique Muñoz de Escalona Rojas, José Luis García Serrano, María del Carmen González Gallardo, José Francisco Padilla Torres

Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico San Cecilio. Granada

Resumen

Introducción: El tratamiento convencional del carcinoma in situ conjuntival es la escisión quirúrgica. Sin embargo esta forma de tratamiento presenta una tasa de recurrencia del 30% y conlleva un alto riesgo de insuficiencia límbica. Esto ha motivado a distintos autores a la utilización de antimetabolitos como terapia adyuvante e incluso como tratamiento primario, tales como la mitomicina C o el interferón alfa 2b.

Material y métodos: Presentamos cuatro pacientes, que consultan en nuestra unidad por lesión en conjuntiva. La evaluación clínica fue llevada a cabo mediante biomicroscopía y el análisis microscópico fue desarrollado por anatomía patológica y citología de impresión. De esta forma los cuatro casos fueron diagnosticados de Neoplasia intraepitelial (NI) "carcinoma in situ". Los pacientes fueron tratados con interferón alfa 2b a una concentración de un millón de unidades repartidos 4 veces al día.

Resultados, discusión y conclusiones: Se resolvieron con éxito los cuatro casos. El tiempo medio de curación de las lesiones fue de un mes, solo un paciente presentó efectos adversos (una queratitis punctata) y no requirió suspender el tratamiento. En nuestra muestra, por tanto, se demuestra la eficacia y seguridad del tratamiento en la NI con interferón alfa 2b. Por último, planteamos si el interferón alfa 2b podría ser goldstandard en el tratamiento de la NI en nuestra área.

Palabras clave: Interferón, mitomicina C, carcinoma conjuntival, antimetabolitos, citología.

Abstract

Introduction: The conventional treatment of conjunctival carcinoma in situ is surgical excision. Nevertheless this form of treatment has a recurrence rate of 30% and carries a high risk of limbic insufficiency. This has motivated several authors to use antimetabolites as adjunctive therapy and even as primary treatment, as with mitomycin C or interferon alpha 2b.

Materials and methods: We present four patients, who consulting in our unit for conjunctival lesion. Clinical evaluation was performed using biomicroscopy and the microscopic analysis was obtained by pathology and impression cytology. In this way the four cases were diagnosed of intraepithelial neoplasia (IN) "carcinoma in situ". The patients are treated with interferon alpha 2b at a concentration of one million units scheduled four times a day.

Results, discussion and conclusions: We successfully resolved four cases. The average healing time of the lesions was one month, with only one patient presenting adverse effects (one punctate keratitis), but did not require discontinuation of therapy. In our sample, we demonstrate the effectiveness and safety of this therapy in IN. We wonder whether interferon should be the gold standard for the treatment of intraepithelial neoplasia in this area.

Keys: Interferon, mitomycin C, conjunctival neoplasms, antimetabolites, cytology.

1. Introducción

Los tumores de conjuntiva junto con los de los párpados son los más frecuentes del ojo . Su incidencia gira en torno a 2/100.000 habitantes. Entre su etiopatogenia se considera las altas exposiciones a la radiación ultravioleta.

Abarcan un amplio espectro lesiones que van desde tumores benignos como es el caso del papiloma a otras que pueden poner en peligro la función visual y la vida del paciente como son el carcinoma epidermoide o el melanoma (sino se diagnostican precozmente).

Las neoplasias conjuntivales pueden surgir desde cualquiera de las células de la conjuntiva, aunque las estirpes más frecuentes son las de origen epitelial y melanocítico (tabla 1):

origen	Benignos	Precancer.	Malignos
Epitelial	Papilomas H.Pseudoepitelio.	Q. actínica CIN:Neoplasia intraepitelial	Ca. Escamoso Ca.Mucoepider. Ca. Basocelular
Melanocítico	Nevus sin atipia Pigmentación racial Melanocitosis Melanosis 1º y 2º	Nevus con atipia Melanosis adquirida con atipia	Melanoma
Glándulas anejos	Oncocitoma Adenomas:pleomor. Apocrino/sebáceo		Adenocarcinoma sebáceo
Tej. Blandos	Granuloma piógeno Hemangiomas Linfangioma/Fibro Mixoma/osteoma		Sarcoma Kaposi Histiocitoma Fibro. Rabdomiosarcoma
Linfoide	Hiperplasia linfoide		Linfoma/leucemia Plasmocitoma

Tabla 1. Clasificación de los tumores de conjuntiva según estirpe celular

1. Las de origen epitelial: son entre un tercio y la mitad del total de las neoplasias conjuntivales (presentando una mayor prevalencia en aquellos países con una mayor exposición solar).

2. Respecto a los tumores melanocíticos, la mayor parte de ellos son benignos reconociéndose variaciones según la pigmentación racial y la edad de los pacientes.

En las neoplasias de origen epitelial su terminología es a menudo confusa y en ella se agrupan los siguientes términos:

1. El término *carcinoma in situ* es cuando la lesión afecta a todo el espesor del epitelio de la superficie ocular apareciendo además en la

histología células atípicas y una pérdida de la polaridad entre las células basales y apicales del epitelio.

2. El término *displasia* hace referencia a cambios similares al carcinoma in situ pero sin que la afectación se produzca en todo el espesor epitelial, se clasificaría en escasa, moderada o severa, dependiendo de la extensión del epitelio afectado y el grado de atipicidad celular.

3. Se habla de *carcinoma invasivo* cuando las células se extienden más allá de la membrana basal.

El término *neoplasia intraepitelial* de la córnea y de la conjuntiva es un término utilizado para designar enfermedades tumorales confinadas en el epitelio de la superficie ocular, aunque podría utilizarse para otras localizaciones. El término *neoplasia intraepitelial* (NI) sustituye a los términos antiguos de: Enfermedad de Bowen, Epitelioma del limbo, Displasia y Carcinoma in situ.

Estas lesiones al estar confinadas al epitelio conjuntival, son consideradas por algunos autores más como lesiones precancerosas que como una verdadera lesión maligna. Tras su resección presenta muy bajo porcentaje de metástasis y un alto riesgo de recurrencias.

El tratamiento clásico de las NI ha consistido en su resección mas la aplicación de crioterapia en los bordes de la incisión. La quimioterapia tópica mediante mitomicina C e Interferón alfa 2b en colirio o subconjuntivalmente también ha demostrado su efectividad en casos primarios, en recidivas y como coadyuvante a la cirugía.

El colirio tópico de interferón se utiliza cada vez más para tratamiento de la NI. El hecho de que aparecieran continuas recurrencias en este tipo de tumores llevó a la investigación a crear otro tipo de tratamientos coadyuvantes y nuevas terapias farmacológicas como es el caso del interferón alfa 2b (5)

2. Materiales y métodos

Nuestra muestra consta de 4 pacientes que acudieron a consultas externas del Hospital Universitario San Cecilio, presentando lesiones

en conjuntiva de meses de evolución.

Ninguno de los pacientes afectos presentaba antecedentes personales de interés ni comorbilidad ocular acompañante. Las edades de nuestros pacientes estaban comprendidas entre los 32 y los 57 años de edad, todos ellos varones.

El motivo de consulta de los pacientes fue en dos de los casos la presencia de hiperemia conjuntival así como irritación y en los otros dos casos la propia visualización de la lesión tumoral. Desde aquí fueron derivados a la sección de córnea para estudio biomicroscópico de la tumoración y realización de fotografías al inicio y al final del tratamiento. El estudio histológico se realizó mediante citología de impresión y biopsia conjuntival en un caso.

El aspecto clínico de estas lesiones era característico presentando una forma sesil, carnosa o con placas de queratosis mínimamente elevadas. El tamaño en el momento del diagnóstico era de 1,3 mm² para dos de ellas y 2,04 y 6,00 mm² para las otras dos. Se ubicaban tanto en región limbar como en la fisura interpalpebral. Estos hallazgos nos llevaron a la sospecha de Neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC), de esta forma se inició tratamiento con colirio de interferón mientras llegaba el diagnóstico definitivo aportado por el estudio de citología de impresión. En la citología de impresión se visualizó la presencia de células tumorales así como cierto pleomorfismo y epitelios hiperplásicos lo que confirmó el diagnóstico.

El colirio de interferón alfa 2b fue preparado en la farmacia hospitalaria del hospital clínico San Cecilio. La presentación de los colirios fue en botes de 10 ml que contenían 1ml de interferón alfa 2b con 10 millones de unidades, este se diluía en 9 ml de agua destilada, de esta forma la concentración de interferón en cada colirio era de 1 millón de unidades en cada ml. Tras el diagnóstico provisional el paciente inicio tratamiento con colirio interferón alfa 2b, cada 6 horas, y fue citado en consultas de Oftalmología para control clínico de la lesión hasta su remisión definitiva y la obtención del informe citológico que confirmara nuestro diagnóstico como NIC.

3. Resultados

El tratamiento con colirio de interferón alfa

2b redujo las lesiones de tamaño desde las primeras semanas. La resolución de la neoplasia se produjo de forma completa en los cuatro casos y el tiempo medio de desaparición de las lesiones fue de 29,75 días (con un tiempo mínimo de 24 días para una de las lesiones de 1,3 mm² y un tiempo máximo de 34 días para la lesión de 6,00 mm²) fig (1), fig. (2).

El tiempo de seguimiento de estos pacientes fue de 24 meses y en ninguno de los casos se produjeron recidivas de la lesiones.

No se produjeron efectos secundarios indeseables, únicamente uno de los pacientes presentó una queratitis punctata que no precisó la suspensión de la terapia.

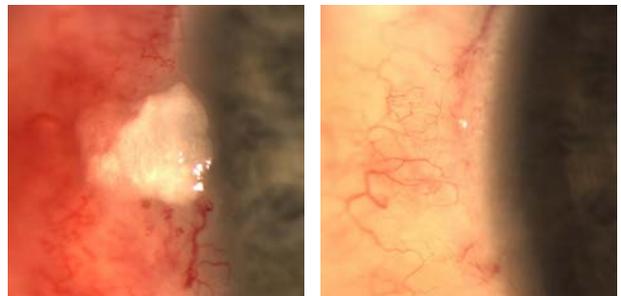


Figura 1. Caso 1, resolución de neoplasia intraepitelial después de 24 días de tratamiento

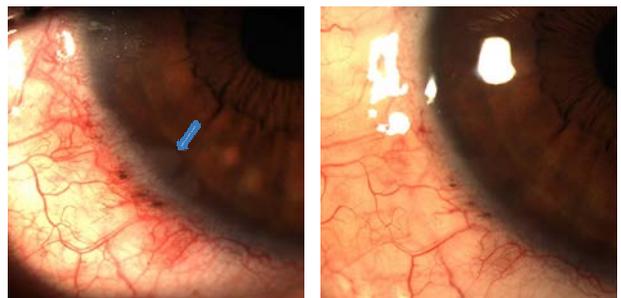


Figura 2. Caso 2, resolución de neoplasia intraepitelial después de 34 días de tratamiento

4. Discusión

Las neoplasias de conjuntiva y córnea son de los tumores más frecuentes de la superficie ocular.

El tratamiento clásico se lleva a cabo mediante cirugía escisional acompañada en algún caso de crioterapia sobre el lecho y los márgenes tumorales. La mitomicina C se aplica en ciclos, mientras que el tratamiento con interferón alfa 2b es un tratamiento mantenido y su duración es más prolongada.

Sin embargo el uso tópico de la mitomicina C presenta efectos adversos graves sobre la superficie ocular, dentro de los cuales cabe destacar: epitelopatía punteada, hiperemia conjuntival, alergia, adelgazamiento corneo escleral, alteraciones en la estabilidad de la película lagrimal, disminución de las células caliciformes conjuntivales, metaplasia escamosa, necrosis conjuntival y escleral de difícil resolución, así como pérdida de células madre limbares (1).

La experiencia con interferón alfa 2b en la neoplasia intraepitelial se basa fundamentalmente en series de casos (1).

El goldstandard del tratamiento de la neoplasia intracorneal (CIN) ha sido la escisión quirúrgica, con márgenes adecuados y aplicando crioterapia en los bordes. Ello permitía el estudio anatomopatológico de la lesión (4). Sin embargo su tasa de recidivas tras la cirugía es del 25% al 35% y en algunos casos las resecciones limbares eran tan amplias que existía un alto riesgo de insuficiencia límbica.

Estos dos problemas determinan que numerosos autores ante el aspecto característico de las lesiones, y apoyados en muchos casos en una citología de impresión han realizado tratamiento con quimioterapia con: mitomicina C, 5 fluorouracilo e interferón alfa 2b.

El exitoso uso del interferón alfa 2b aplicado tanto vía tópica como subconjuntivalmente en el tratamiento del carcinoma in situ conjuntival ha sido publicado en 7 series de casos con un total de 58 pacientes (tabla 2).

Autor/Año	Nº de pacientes	Media/ Rango Seguimiento (meses)
Hu et al, 1998	1	10
Karp et al, 2001	4	7,5 (7-24)
Schechter et al, 2002	7	12 (9-16)
Esquenazi et al, 2005	2	4,5 (3-6)
Huerva et al, 2007	1	6
Sturges et al, 2008	15	35,6
Schechter, et al, 2008	28	42,4
Sanket U. Shah, et al, 2012	23	24

Tabla 2. Casos publicados de neoplasia intraepitelial conjuntival tratados exitosamente con interferón alfa 2b

Sturges (3) demuestra que el tratamiento tópico con interferón alfa 2b y la escisión quirúrgica presentan la misma efectividad en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial de conjuntiva con una media de seguimiento de 35,6 meses. Concluyendo que tanto un tratamiento como otro pueden ser considerados igualmente efectivos. Por tanto el colirio con interferón alfa 2b, por sí solo, puede erradicar la neoplasia y evitar la cirugía (1).

En la literatura podemos encontrar algunos estudios que demuestran la eficacia de la utilización del interferón, como es el caso del estudio realizado por Schechter (2) quién presenta una resolución total de la tumoración en el 96,4% de los casos en 28 ojos tratados con interferón durante un seguimiento de 42,4 meses.

Nuestra serie de casos aporta a la literatura, cuatro pacientes más tratados con interferón alfa 2b vía tópica. En los 4 pacientes se produjo la resolución completa de las lesiones y ninguno requirió tratamiento quirúrgico posterior.

El tratamiento mediante colirio de interferón alfa 2b tiene algunas ventajas teóricas sobre la escisión convencional, que incluyen reducción del riesgo de pérdida de células madre limbares que provoca el trauma quirúrgico y el consiguiente compromiso de la integridad de la superficie ocular.

Esta modalidad terapéutica puede ser recomendada, especialmente, en pacientes que rechazan cualquier tipo de cirugía, en casos de pacientes que padecen un retraso mental en los cuales un procedimiento quirúrgico resulta muy complicado y en casos muy extensos en los que una escisión muy agresiva puede provocar la pérdida de las células madre limbares.

Si en el estudio histológico tras la escisión de la lesión se encuentran márgenes afectados; el porcentaje de recurrencias sube al 53%, reduciéndose a un 5% si se conforman libres (1). Esta recurrencia decrece al 3,7% en ojos que muestran una respuesta completa al interferón tópico (2).

El mecanismo por el cuál el interferón alfa 2b produce la resolución de la neoplasia intraepitelial es aún desconocido pero se cree que incluye la inhibición de la angiogénesis y la replicación del virus del papiloma humano, y por otro lado facilita la activación de los

procesos de apoptosis celular mediante la regulación de receptores.

Los efectos colaterales en nuestra muestra fueron escasos, únicamente 1 queratitis punctata en uno de ellos que se resolvió satisfactoriamente y que no requirió la suspensión del tratamiento.

Dentro de los resultados que pueden presentar un cierto interés en la práctica clínica, según nuestra serie de casos, se encuentran los tiempos medios de curación, estableciéndose más cortos para aquellas lesiones de menor tamaño y algo más prolongados para la lesión de mayor tamaño, siendo el tiempo medio de curación, como nos referíamos en el apartado anterior de 29,75 días.

Por último plantear que la terapia con interferón fue efectiva en nuestra serie de casos para el tratamiento del carcinoma in situ conjuntival, ofreciendo los beneficios de una terapia tópica que apenas presentaba efectos colaterales, evitando de esta forma los riesgos que pueden ocasionarse por la cirugía.

Considerando la frecuencia de recurrencia de la enfermedad debido a la dificultad de una resección completa y el potencial de complicaciones quirúrgicas asociadas a la escisión y crioterapia adyacente, la alternativa farmacológica mediante interferón tópico resulta coste efectiva. Los efectos secundarios son mínimos y al eliminar el tratamiento quirúrgico, se reducen sus costes.

La ausencia de efectos sistémicos severos tras la instilación tópica de interferón alfa 2b resulta también ventajosa para iniciar tratamiento mediante esta modalidad (1).

Hasta la fecha no hemos notificado ninguna recidiva de los 4 pacientes tratados, con una media de seguimiento de 24 meses. En otros estudios también se ha demostrado la efectividad de esta modalidad de tratamiento para estas neoplasias (2) (3).

5. Conclusiones

En los últimos 4 años, el interferón alfa 2b se ha convertido en el tratamiento princeps de

la neoplasia intraepitelial corneal en nuestro servicio, por la buena respuesta al tratamiento, la ausencia de recurrencias y menor agresividad que el tratamiento quirúrgico.

Referencias

1. Huerva V, Mangues I. Treatment of conjunctival squamous neoplasias with interferón alpha 2b. *JFrOphtalmol* 2008; 317-325.
2. Schechter BA, Koreishi AF, Karp CL, Feuer W. Long term follow up of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia treated with topical interferónalfa 2b, *Ophthalmology* 2008; 115: 1291-1296.
3. Amber Sturges, MD, Amir L. Butt, MBBS, MPH, James E. Lai, MD, MPH, James Chodosh, MD, MPH. 2008. Topical interferón or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology*; 115:1297-1302.
4. Shields JA, Shields CL. Premalignant and malignant lesions of the conjunctival epithelium. In: Shields JA, Shields CL. *Eyelid, Conjunctival and orbital tumors*. Williams &Wilkins: Philadelphia, 2ª ed.2008: 283-305.
5. R. Quintana, J. Folch. 2002. Tratamiento farmacológico de las neoplasias intraepiteliales de la córnea y conjuntiva. *Annalsd'Oftalmología*; 10(4):199-211.