

Mitomicina C en el tratamiento de las neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales

Mitomycin C in the treatment of epithelial conjunctive-corneal neoplasias

Jaime Alemañy González, Belmary Aragonés Cruz, Mileidys Martina Moreno de León

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermandos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: los tumores de la conjuntiva son los más frecuentes del globo ocular. Abarcan un amplio espectro desde lesiones benignas a otras que pueden poner en peligro la función visual y la vida del paciente.

Objetivo: evaluar los resultados del tratamiento de la mitomicina C en las neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales.

Método: se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en pacientes remitidos a la consulta de Oculoplastia del Hospital "Hermandos Ameijeiras", entre junio de 2008 y diciembre de 2012.

Resultados: predominaron los pacientes entre 50-64 años (38,1 %); 78,6 % de los pacientes eran blancos; 7,5 % tenían antecedentes de infección por el virus del papiloma humano, 2,5 % de cáncer de piel y ocular y 5 % de infección por virus de inmunodeficiencia humana; 80 % de los pacientes tuvieron exposición solar; en 71,4 % la lesión estuvo localizada en la región limbo corneal; el carcinoma escamoso fue el más encontrado (42 % de los pacientes); no hubo recidivas y solo presentaron 3 complicaciones leves al tratamiento.

Conclusiones: la mitomicina C es útil y segura en el tratamiento de las neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales, con mínimas complicaciones.

Palabras clave: neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales; mitomicina C; tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: conjunctive tumors are the most frequent of the ocular globe. They cover a wide range from benign lesions to others that may put in danger the patient's visual function and life.

Objective: to assess the results of the treatment of mitomycin C in epithelial conjunctive-corneal neoplasia.

Method: a cross-sectional descriptive study was carried out in patients referred to the Oculoplastics consultation of "Hermanos Ameijeiras" Hospital from June 2008 and December 2012.

Results: patient at ages 50-64 years predominated (38.1%); 78.6% of the patients were white; 7.5% had a history of human papillomavirus infection; 2.5% of skin and eye cancer, and 5% of human immunodeficiency virus infection; 70% of the patients had any exposition to sunlight; in 71.4 of the lesion was localized in the limbo-corneal region; the squamous carcinoma was the most identified (42% of the patients; there was not relapses and only three complications to treatment occurred).

Conclusions: mitomycin C is useful and secure in the treatment of epithelial conjunctive-corneal neoplasia, with minimum complications.

Key words: epithelial conjunctive-corneal neoplasia; mitomycin C; treatment.

INTRODUCCIÓN

Los tumores conjuntivo-corneales son los más frecuentes del globo ocular. Abarcan un amplio espectro desde lesiones benignas hasta otras que pueden poner en peligro la función visual y la vida del paciente, si no son diagnosticadas precozmente.^{1,2}

Las lesiones precancerosas de conjuntiva son la queratosis actínica y las neoplasias intraepiteliales. La queratosis actínica son lesiones leucopláquicas, bien circunscritas, elevadas, límbicas, que crecen lentamente en el epitelio del área interpalpebral, generalmente sobre una pinguécula o pterigión preexistente y pueden simular un carcinoma. La neoplasia intraepitelial es uno de los tumores más frecuentes de la superficie ocular con una incidencia aproximada de 2 casos/100 000 personas por año.^{3,4}

Las neoplasias córneo-conjuntivales epiteliales se clasifican en: carcinoma basocelular, carcinoma escamoso o carcinoma epidermoide. Generalmente son lesiones asintomáticas, sin signos inflamatorios; o presentan algunos síntomas como lagrimeo, ojo rojo, sensación de cuerpo extraño. Al examen en lámpara de hendidura se puede observar lesión blanquecina o sonrosada, áspera, seca o gelatinosa, vascularizada o no en su interior, plana, elevada, bien circunscrita, exofítica, pediculada o sésil, localizada en conjuntiva bulbar o en el limbo corneoescleral.^{5,6}

Epidemiológicamente es más frecuente en personas de piel blanca, y entre la sexta y séptima década de la vida. Los factores de riesgo más frecuentes son: la exposición a rayos ultravioleta, el tabaquismo, el uso de lentes de contacto, la inmunodepresión, portadores del virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) o del virus del papiloma humano (VPH), y exposición a derivados del petróleo.^{7,8}

El diagnóstico precoz es importante porque la biopsia escisional completa con un margen de resección oncológica adecuado, puede ser curativa. Se debe respetar la membrana de Bowman para impedir la penetración intraocular, el afrontamiento debe ser simple y se debe evitar los injertos. Debido a la imprecisión de sus límites, y a la tendencia al crecimiento difuso, es más fácil la resección incompleta, lo que frecuentemente provoca recidivas.^{9,10}

La mitomicina C es un antimetabolito derivado del *Streptomyces caespitosus* que inhibe la síntesis del ADN, y las proteínas. Se ha usado como coadyuvante en la cirugía de pterigión, glaucoma y cirugía refractiva de forma eficaz, ya que se ha demostrado que inhibe la migración de células fibroblásticas, disminuye la producción de matriz extracelular e induce la apoptosis de los fibroblastos en la cápsula de Tenon. Su acción es considerada radiomimética.¹¹

En los últimos 10 años se han publicado estudios sobre el uso de la mitomicina C como terapia primaria en los diferentes tipos de neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales; en Cuba a pesar de que existe disponibilidad de este fármaco, aún no hay investigaciones sobre este medicamento en el tratamiento de las neoplasias conjuntivo epiteliales.^{12,13}

La importancia científica de la investigación está dada por la prevalencia de las neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales, la probabilidad de recidiva y de metástasis. Si tenemos en cuenta que Cuba es un país tropical con una mayor incidencia de la enfermedad en estudio y que hasta el presente no existe una demostración clara del uso de la mitomicina C como tratamiento óptimo y a su vez conservador, con menos efectos adversos, nos encontramos ante un problema científico no resuelto. Por esa razón nos propusimos evaluar los resultados del tratamiento de la mitomicina C en las neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en pacientes remitidos a la consulta de Oculoplastia del Hospital "Hermanos Ameijeiras", en el periodo comprendido entre junio de 2008 y diciembre de 2012. El universo estuvo constituido por todos los pacientes con neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales.

Criterios de inclusión: todos los pacientes adultos con lesiones sugestivas de neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales. Pacientes que aceptaron participar en el estudio previo consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión: pacientes con síndrome de Sjögren, rosácea, atopia y queratopatías. Pacientes con tratamiento previo por este diagnóstico.

Procedimientos transoperatorios: De acuerdo al diagnóstico clínico de las neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales se agruparon a los pacientes en 3 grupos.

Grupo I. Displasias escamosas córneo-conjuntivales y neoplasias intraepiteliales sin microinfiltración; se realizó exéresis simple y se aplicó mitomicina C de contacto al 0,02 % con una microesponja durante 3 min durante la operación, y mitomicina C al 0,02 % en solución como dosis de mantenimiento por 30 días.

Grupo II. Neoplasias intraepiteliales con microinfiltración y carcinoma basocelular; se realizó exéresis simple de 3 mm y se aplicó mitomicina C de contacto al 0,02 % aplicada con una microesponja durante 3 min durante la operación y mitomicina C al 0,04 % en solución, 1 gota 4 veces al día en dosis de mantenimiento hasta cumplir 30 días.

Grupo III. Carcinoma epidermoide y carcinoma escamoso; se realizó exéresis amplia de 5 mm, crioterapia en el lecho quirúrgico en 4 puntos cardinales de la lesión, 30 s en cada punto y luego se colocó suero fisiológico y se aplicó mitomicina C de contacto al 0,02 % durante la operación y mitomicina C al 0,04 % en solución, 1 gota 4 veces al día por 30 días.

A todos se les realizó cierre directo con seda 8,0 y oclusión ajustada por 24 h.

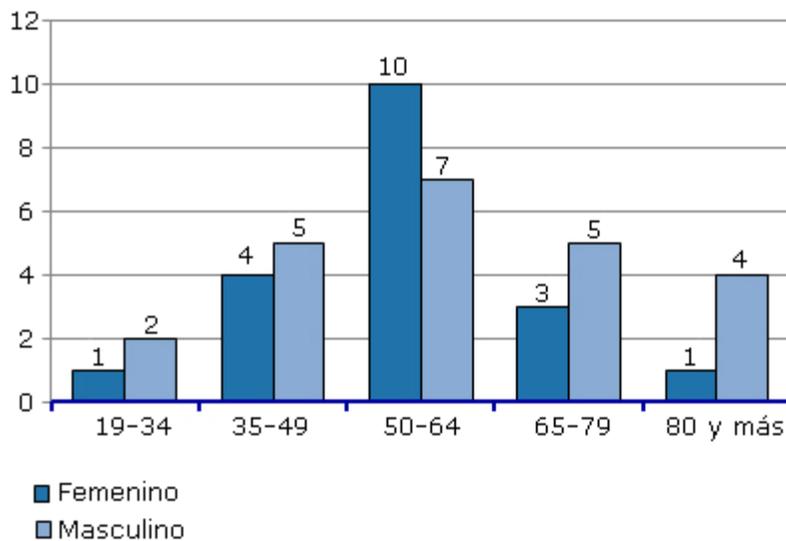
Seguimiento de los pacientes: Después del tratamiento quirúrgico los pacientes fueron evaluados a las 24 h, semanalmente hasta el mes y luego cada 15 días hasta cumplir los 3 meses, seguido de 1 vez por mes hasta los 6 meses y después anualmente. El examen oftalmológico se realizó en cada consulta, se realizaron fotos.

Los datos obtenidos fueron guardados en una base de datos y procesados empleando el tabulador electrónico Microsoft Excel 2007. Las variables en estudio se expresaron de acuerdo a sus respectivas medidas de resumen: media y desviación estándar para las cuantitativas; números absolutos y relativos para las cualitativas.

RESULTADOS

Los tumores de conjuntiva y córnea pueden ser congénitos o adquiridos. Los adquiridos se dividen, de acuerdo al origen del tumor, en: epiteliales, subepiteliales y melanocíticos. A diferencia del resto de las membranas mucosas del cuerpo, la conjuntiva es visible, lo cual permite que, generalmente, cualquier lesión sea diagnosticada en sus etapas tempranas.

En la presente investigación la muestra estuvo compuesta por 42 pacientes, operados de neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales, tratados con mitomicina C, distribuidos según edad y género ([Fig. 1](#)).



Media = 57,3 años Desviación estándar = 17,5 años
 $\chi^2 = 4,4893$ $p = 0,3438$ $Z = 0,6708$ $p = 0,5023$

Fig. 1. Pacientes según edad y sexo.

El grupo de edad más representado fue el de 50-64 años (38,1 %), seguido de los de 35-49 y 65-69 años, en ambos casos con un 24,1 %. Todos los grupos de edades estuvieron distribuidos simétricamente en los 2 sexos ($p = 0,3438$); el discreto predominio de los hombres sobre las mujeres no fue significativo ($p = 0,5023$).

En diversas investigaciones el color de la piel resulta de importancia epidemiológica. En el presente estudio predominaron significativamente los pacientes de piel blanca (78,6 %), seguidos por los de piel mestiza (14,3 %) y los de piel negra (7,1%) (Fig. 2).

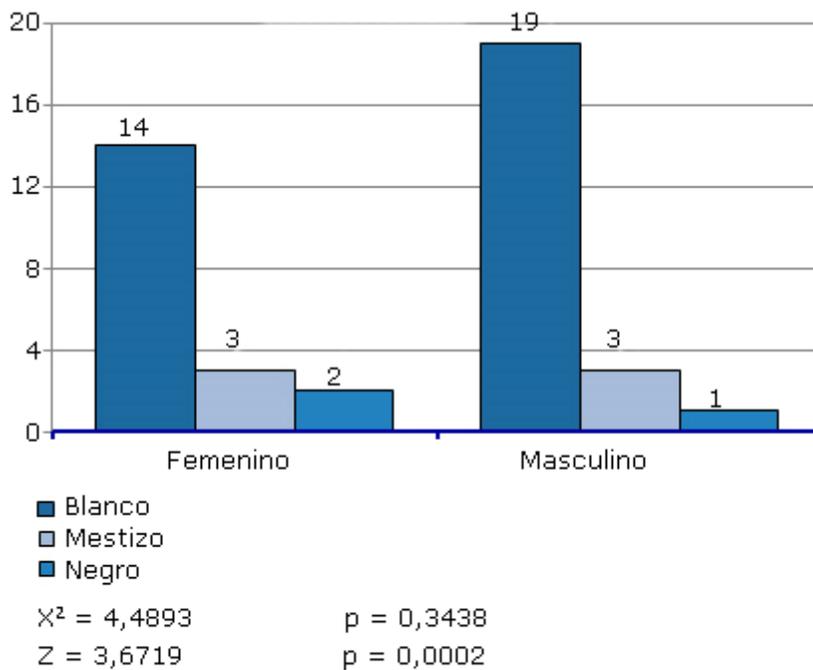


Fig. 2. Distribución de pacientes según color de la piel.

Existen factores de riesgo que promueven la aparición de esta afección: trauma no quirúrgico, cirugía previa, proceso inflamatorio previo, exposición a rayos ultravioleta, historia familiar, exposición a cuerpos extraños, edad avanzada, VIH y VPH (Fig. 3). Entre los antecedentes patológicos personales más frecuentes en nuestro estudio se encuentran el VPH, el cáncer de piel, el ocular y el VIH (pacientes inmunosuprimidos).²¹⁻²³

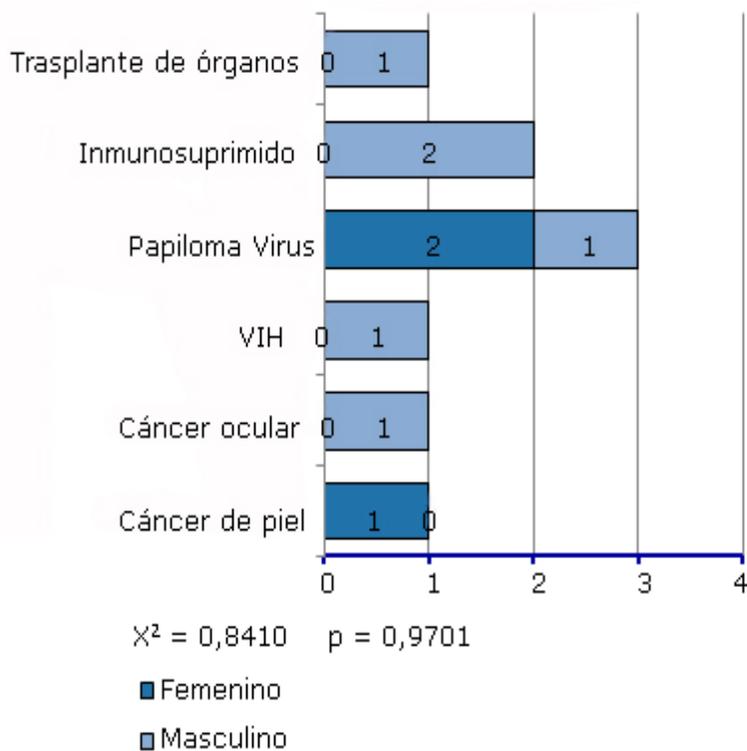


Fig. 3. Distribución de pacientes según antecedentes patológicos personales.

Toda enfermedad neoplásica está de alguna manera asociada a determinados hábitos tóxicos, y en muchas ocasiones estos influyen de forma categórica en la cadena causal de estas enfermedades.⁷ En la [figura 4](#) se observa un predominio significativo de la exposición a radiaciones solares (80 %); más de la mitad fueron fumadores (60 %), 22,5 % estuvieron expuestos a agentes químicos o contaminantes y solo 7,5 % consumían habitualmente alcohol.^{20,22}

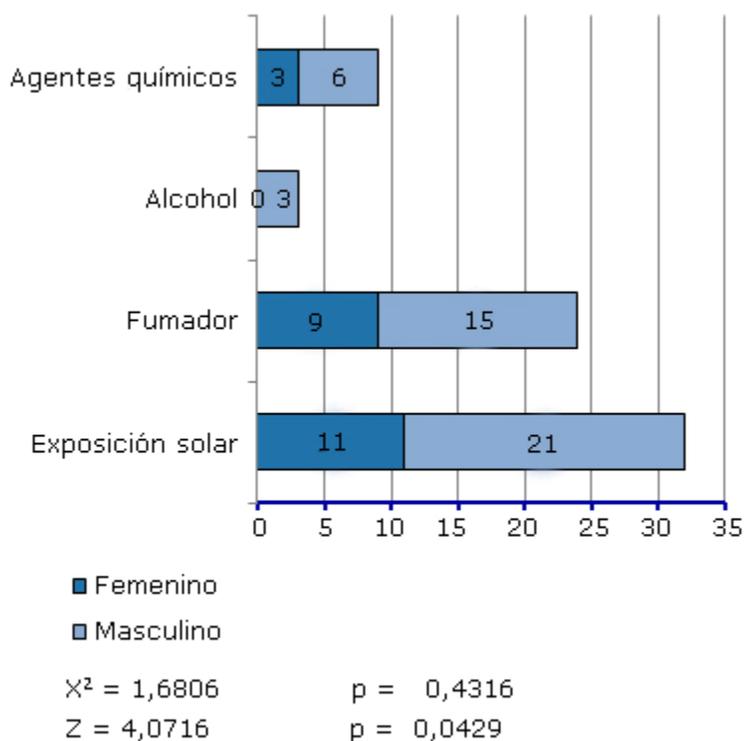
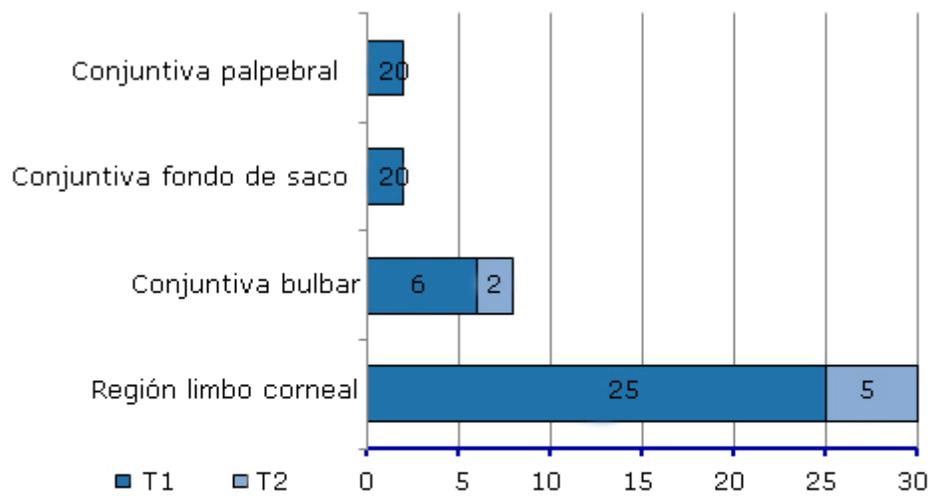


Fig. 4. Distribución de pacientes según hábitos tóxicos.

En la [figura 5](#) se muestran los sitios más frecuentes de localización de la lesión y la clasificación del tumor según su tamaño. Se observó predominio de la localización en el limbo corneal (71,4 %), seguido por tumores localizados en la conjuntiva bulbar (19 %). En menor proporción están las lesiones en conjuntiva de fondo de saco y las lesiones en conjuntiva palpebral con 4,8 % cada una.



$$\chi^2 = 1,2952 \quad p = 0,0303$$

$$Z = 6,4846 \quad p = 0,0000$$

Fig. 5. Distribución de pacientes según sitio de la lesión.

Según estudios histopatológicos realizados (Fig. 6), la correlación clínico patológica más alta fue en el carcinoma escamoso con 33,3 % de correlación clínica y 45,2 % de correlación anatomopatológica. Le siguió el carcinoma *in situ*(CIS) con 28,6 % y 38,1%, la displasia escamosa con 35,7 % y 14,3 % y el carcinoma epidermoide con 2,4 % y 2,4 %.

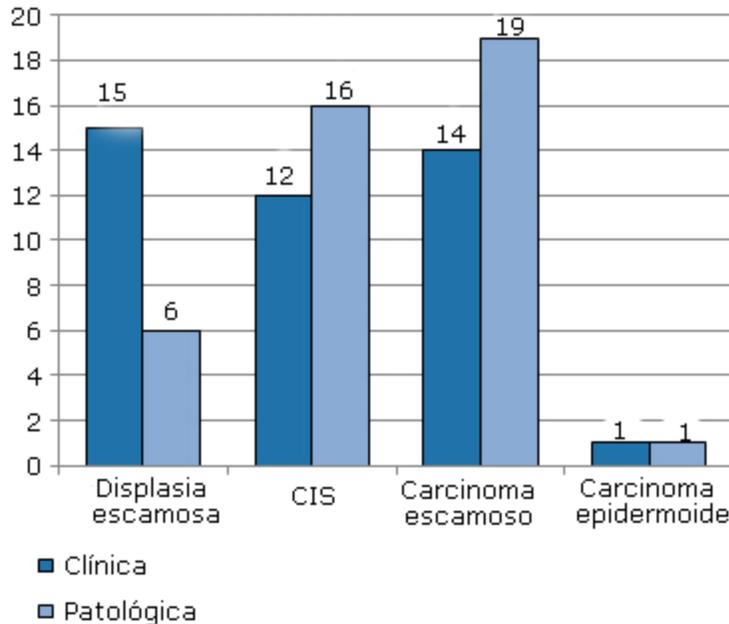


Fig. 6. Distribución de pacientes según diagnóstico clínico e histopatológico.

No hubo pacientes que tuvieran recidivas. Solo 3 pacientes (6 %) presentaron complicaciones secundarias al uso de la mitomicina: adelgazamiento escleral (1) y Dellen corneal, (2). Las complicaciones ocurrieron entre 4 y 7 días y resolvieron con tratamiento; sin provocar otras más graves relacionadas con ellas, como la perforación.

DISCUSIÓN

Las neoplasias corneconjuntivales son muy frecuentes y uno de los aspectos más significativos es su epidemiología. En el análisis de los resultados de esta investigación en cuanto a la edad y el género concuerdan con otros estudios donde la edad más frecuente de presentación de los tumores conjuntivales es en las edades medias de la vida. Otros autores como *Sterker*¹⁴ describen la edad de aparición en función del tipo de lesión encontrada, salvo el carcinoma de células escamosas que aparece en las edades intermedias de la vida y en ocasiones en edades avanzadas.

Otros autores mencionan el sexo como una variable epidemiológica más, sin atribuirle implicaciones causales o etiológicas.^{15,16}

Un estudio en Australia¹⁷ halló que el 78,5 % de las personas afectadas eran hombres de edad avanzada con una edad media de 60 años. De igual manera, en Gran Bretaña, 77 % eran hombres y 69 % de ellos tenían más de 60 años de edad. En cambio, un estudio en Zimbabwe halló que 70 % de los pacientes eran mujeres jóvenes con una edad mediana de 35 años, mientras que en Sudáfrica la edad mediana fue 37 años.¹⁸⁻²⁰

El color de la piel es otra variable epidemiológica importante. De acuerdo con lo revisado en la literatura actualizada, existe un consenso unánime sobre el incremento de la probabilidad de padecer un tumor conjuntivo-corneal si se es de piel clara. En un estudio realizado por *Cha SB*⁶ y colaboradores el por ciento de pacientes de piel blanca en el estudio fue de 74 %, pero en este caso la estructura poblacional no permitía realizar generalizaciones al provenir la muestra de una población mayoritariamente blanca. Sin embargo, *Midena*¹⁶ realiza un estudio donde la población fue heterogénea en cuanto al color de la piel, y encontró que 69 % de los pacientes enfermos fueron blancos.

Los antecedentes patológicos personales más frecuentes son los de cirugía previa como trasplante de órganos, cáncer de piel y ocular, pacientes inmunosuprimidos por VIH, portadores de papiloma virus humano. Estos resultados coinciden en parte con otros trabajos recientes. No obstante, *Tabin G*²⁴ reportó en su estudio que 13 % de los pacientes tenían antecedentes de cáncer de piel, 7 % el VPH, y 4,3 % eran seropositivos al VIH. Por su parte *Olasode BJ*²⁵ encontró dentro de su casuística 3,2 % de pacientes VIH positivos, mayor número de enfermos con antecedentes de cáncer de piel (11,7 %) y similar proporción de VPH con 6,2 %. En otro estudio realizado en Uganda²⁶, el VPH se detectó con mayor frecuencia en neoplasias de la conjuntiva de grado bajo que en las enfermedades más avanzadas.

A propósito de la génesis de las neoplasias malignas se menciona con mucha fuerza, independientemente a su localización, la influencia que tienen los hábitos tóxicos. Los reportes de la bibliografía médica consultada no mencionan el alcohol como un factor determinante; señalan el hábito tabáquico como causa directa en un reducido número de casos, y en mayor medida como un factor de riesgo para desarrollar una lesión primaria en otro órgano (ej.: pulmón), y la lesión ocular sería metastásica. Pero existe acuerdo universal en cuanto al papel de la exposición a la radiación ultravioleta en el desarrollo de un tumor conjuntivo-corneal. Hasta el momento la explicación a este factor se debe a mutación del gen p53 supresor del tumor provocada por los rayos ultravioletas.^{13,23}

Sitios más frecuentes de localización de la lesión

Los sitios más frecuentes de localización de la lesión encontrados en nuestro estudio son el limbo corneal y la conjuntiva bulbar, lo que coincide con los hallazgos de otros autores.¹⁰ En otros trabajos revisados las lesiones en conjuntiva palpebral (3,2 %) y en conjuntiva de fondo de saco, 9,1%; son raras, no obstante donde existe controversia es entre las 2 primeras localizaciones.

Según *Castano AP*²⁷ en su serie las lesiones en la región limbo corneal fueron el 56,1% del total y las lesiones en conjuntiva bulbar con 28,4 % ocuparon el segundo lugar. Proporciones similares fueron halladas en otros estudios

Por su parte, Copeland RA19 encontró un ligero predominio de las lesiones en conjuntiva bulbar con 41,3 % en relación con las lesiones en región limbo corneal 39,6 %.

Clasificación del tumor según la AAO (*American Academy of Ophthalmology*):

CIS- Carcinoma *in situ*,

T1- Tumor de 5 mm o menos en su mayor dimensión,

T2- Tumor mayor de 5 mm sin invasión de estructuras adyacentes,

T3- Invasión de estructuras adyacentes, excluida la órbita,

T4- Invasión de órbita,

categoría N- Ganglios linfáticos regionales.

categoría M- Metástasis a distancia.

La distribución de pacientes según diagnóstico clínico e histopatológico, y su relación en cuanto el diagnóstico presuntivo clínico y el de certeza anatomopatológico fueron más altos en el carcinoma escamoso. Estos resultados concuerdan con lo encontrado en otros reportes. El carcinoma escamoso se origina a partir de la queratosis actínica y neoplasias intraepiteliales, y aparece cuando un carcinoma *in situ* rompe la membrana basal, invade el tejido subconjuntival y accede a los vasos linfáticos, lo que justifica hasta cierto punto su frecuencia.²⁸⁻³⁰ En su evolución natural puede crecer y ocupar toda la conjuntiva bulbar y extenderse posteriormente a través del septum orbitario, e invadir la órbita o invadir la lamela esclerocorneal y penetrar en el globo ocular. Pero en la mayoría de los casos tiende a ser invasivo solo superficialmente y a tener un curso relativamente benigno. A pesar del acceso a los vasos linfáticos, la enfermedad metastásica es rara, se encuentran cifras en la literatura de aproximadamente 1 %.³¹

En cuanto al CIS, según Karp CL³² al englobar distintos grados de displasia su tendencia ha sido incrementar su aparición. Esto concuerda con nuestro estudio donde alcanzó 35% de los casos. Además es frecuente que el diagnóstico clínico de CIN, derive en un diagnóstico histopatológico diferente, como señala Lake DF.³⁰

Según varios autores el carcinoma epidermoide es raro y suele aparecer en ancianos, razón que explica porqué es el menos frecuente en nuestro estudio, ya que en él las edades avanzadas son minoría. Estos tumores son más agresivos que los carcinomas escamosos, y tienden a invadir el globo ocular y la órbita.³³

Es necesario mencionar que al establecer la correlación clínico- histopatológica, existió una intensa y significativa correlación que habla, en primer lugar del preciso examen físico que se les realizó a los pacientes en estudio.³⁴

No hubo pacientes que hicieran recidivas. Consideramos que nuestros resultados reflejan una óptima tasa de éxitos en términos de recidivas y complicaciones secundarias al tratamiento. Otros autores como Tabin²⁴ y Olasode,²⁵ con experiencias

no tan alentadoras como las nuestras señalan que a pesar del tratamiento, hasta 43 % de los pacientes experimentan una recurrencia en diferentes momentos (aunque generalmente dentro de los 2 años). La escisión simple posee una tasa mayor de recurrencia. Un estudio en Australia informó 23 % y en EE.UU. fue reportado 28,5 %, aunque se observó 7,7 % al combinarla con crioterapia. En una serie de 17 casos tratados con gotas oculares de mitomicina C, 15 habían experimentado de 1 a 4 procedimientos quirúrgicos antes del tratamiento y 6 (35 %) sufrieron recurrencias dentro de los 6 meses. Debe interpretarse con reservas la eficacia del tratamiento informada en la bibliografía, dado que algunos de los casos tratados tienen recurrencias anteriores a la escisión quirúrgica. La tasa de recurrencia puede ser mayor en África debido a la presentación tardía, la exposición a la radiación solar y la falta de muchos de los tratamientos adyuvantes. Es probable que solo se encuentre crioterapia y quimioterapia en los centros avanzados.^{24,34}

La utilidad del uso de la mitomicina C en estos pacientes se constata en que no hubo recidivas, las complicaciones fueron mínimas y el tiempo libre sin estas fue mucho mayor. En otros trabajos donde se utilizó la mitomicina C los resultados fueron similares. Los autores resaltan el hecho de que en cohortes donde no se utilizó el medicamento, además de incrementarse el número de recidivas y complicaciones, el tiempo libre sin estas fue mucho menor.

La eficacia del uso de la mitomicina C se apoya en sus propiedades farmacológicas. Esta actúa al afectar las enzimas involucradas en el metabolismo intermediario de las células cancerosas que se reproducen. Se une a la enzima timidilatosintetasa, crucial para la síntesis del timidilato, que produce la inhibición de la síntesis de ADN. Es específico al ciclo de la célula y actúa en la fase S del ciclo.

La mitomicina C es, además, un antibiótico que actúa al afectar al ADN de las células tumorales. Experimenta activación metabólica, lo cual genera un agente alquilante que produce enlaces cruzados en el ADN y evita que la célula se reproduzca. Es un agente no específico al ciclo de la célula, sumamente eficaz en las fases G1 y S.^{4,12}

La mitomicina C es útil y segura en el tratamiento de las neoplasias conjuntivo-corneales epiteliales; con mínimas complicaciones.

RECOMENDACIONES

Se debe establecer un protocolo de trabajo en el Servicio de Oftalmología que incluya como norma de actuación el uso de mitomicina C en pacientes con tumores conjuntivo-corneales epiteliales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shields CL, Shields JA. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol*. 2004;9:3-24.
2. Portero Benito A, Sanchez Mannarelli F, Carreño Salas E, Muñoz MF, Saornil MA. Spectrum of conjunctival tumors in an ocular oncology unit: review of 314 cases. *Acta Ophthalmol Scand*. 2008;243:667.
3. Mauriello Jr. JA, Napolitano J, McLean I. Actinic queratosis and dysplasia of the conjunctiva: a clinicopathological study of 45 cases. *Can J Ophthalmol*. 1995;30:312-6.
4. Ramos López JF, Martínez Costa Pérez R, Cisneros Lanuza AI. Tratamiento de las neoplasias conjuntivales intraepiteliales con colirio de mitomicina C al 0,02 %. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004;79:8.
5. García Martín E, Fernández Tirado FJ. Tendencias en el tratamiento de los carcinomas basocelulares perioculares. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2010;85:261-2.
6. Cha SB, Shields CL, Shields JA. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva. *J Ophthalmic Nurs Technol*. 2012;11:266-71.
7. Napora C, Cohen EJ, Genvert GI, Presson AC, Arentsen JJ, Eagle RC, et al. Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. *Ophthalmic Surg*. 1990;21:27-30.
8. Tornesello ML, Duraturo ML, Waddell KM, Biryahwaho B, Downing R, Balinandi S, et al. Evaluating the role of human papilloma viruses in conjunctival neoplasia. *Br J Cancer*. 2009;94:446-9.
9. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology*. 2007;104:485-92.
10. American Academy of Ophthalmology. BCSC 4. Ophthalm Pathol Intraocular Tumors. 2010;43-59.
11. Akpek ED, Kalayci D, Hasiripi H. Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea*. 2009;18:59-62.
12. Carlsburg O, Kallen C, Hillenkamp J, Sundmacher R, Pomjanski N, Bocking A. Topical mitomycin C and radiation induce conjunctival DNA-polyploidy. *Anal Cell Pathol*. 2011;23:65-74.
13. Aoki S, Kubo E, Nakamura S, Tsuzuki A, Tsuzuki S, Takahashi Y, et al. Possible prognostic markers in conjunctival dysplasia and squamous cell carcinoma. *Jap J Ophthalmol*. 2008;42:256-61.
14. Sterker Y, Lommatzsch P. Results of treatment in malignant epithelial conjunctival tumors. *Ophthalmology*. 2007;90:62-5.

15. Cervantes G, Rodriguez Jr. AA, Leal AG. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: clinicopathological features in 287 cases. *Can J Ophthalmol.* 2012;37:14-9.
16. Midea E, Angeli CD, Valenti M, Belvis V de, Boccato F. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical 5- fluorouracil. *Br J Ophthalmol.* 2009;84:268-312.
17. Lee GA, Hirst LW. Retrospective study of ocular surface squamous neoplasia. *Aust NZJ Ophthalmol.* 2010;25:269-76.
18. Espana EM, Prabhasawat P, Grueterich M, Solomon A, Tseng SCG. Amniotic membrane transplantation for reconstruction after excision of large ocular surface neoplasias. *Br J Ophthalmol.* 2008;86:640-5.
19. Copeland RA. Limbal autograft for reconstruction after conjunctival squamous cell carcinoma. *Am J Ophthalmol.* 2010;4:412-5.
20. Newton R, Ziegler J, Ateenyi-Agaba C, Bousarghin L, Casabonne D, Beral V, et al. The epidemiology of conjunctival squamous cell carcinoma in Uganda. *Br J Cancer.* 2012;87:301-8.
21. Frucht Pery J, Sugar J, Baum J, Sutphin JE, Pe'er J, Savir H, et al. Mitomycin C treatment for conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia: a multicenter experience. *Ophthalmology.* 2007;104:2085-93.
22. Mahomed A, Chetty R. Human immunodeficiency virus infection, Bcl-2, p53 protein, and Ki-67 analysis in ocular surface squamous neoplasia. *Arch Ophthalmol.* 2012;120:554-8.
23. Nakamura Y, Mashima Y, Kameyama K, Mukai M, Oguchi Y. Detection of human papillomavirus infection in squamous tumours of the conjunctiva and lacrimal sac by immunohistochemistry, *in situ* hybridisation and polymerase chain reaction. *Br J Ophthalmol.* 2010; 81:308-13.
24. Tabin G, Levin S, Snibson G, Loughnan M, Taylor H. Late recurrences and the necessity for long-term follow-up in corneal and conjunctival neoplasia. *Ophthalmology.* 2010;104:485-92.
25. Olasode BJ, Bankole OO, Adeoye AO. Invasive squamous cell carcinoma of the limbus: case report. *East Afr Med J.* 2009;73:627-8.
26. Waddell KM, Lewallen S, Lucas SB, Ateenyi-Agaba C, Herrington CS, Liomba G. Carcinoma of the conjunctiva and HIV infection in Uganda and Malawi. *Br J Ophthalmol.* 2010;80:503-8.
27. Castano AP, Demidova TN, Hamblin MR. Mechanisms in photodynamic therapy: Part three-photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2005;2:91-106.

28. Margo CE, Harman LE, Mulla ZD. The reliability of clinical methods in ophthalmology. *Surv Ophthalmol.* 2012;47:375-86.
29. McKelvie PA, Daniell M. Impression cytology following mitomycin C therapy for ocular surface squamous neoplasia. *Br J Ophthalmol.* 2011;85:1115-9.
30. Lake DF, Briggs AD, Akporiaye ET. *Immunopharmacology. Basic and clinical pharmacology.* 9th.ed. Boston: McGraw Hill; 2010.p. 931-57.
31. McKelvie PA, Daniell M, McNab A, Loughnan M, Santamaria JD. Squamous cell carcinoma of the conjunctiva: a series of 26 cases. *Br J Ophthalmol.* 2012;86:168-73.
32. Karp CL, Moore JK, Rosa Jr. RH. Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon alpha-2b. *Ophthalmology.* 2011;108:1093-8.
33. Herman MD, Feldman KA, Farahmand SM, Margolis TP. Treatment of conjunctival squamous cell carcinoma with topical cidofovir. *Am J Ophthalmol.* 2012;134:432-3.
34. Sudesh S, Rapuano CJ, Cohen EJ, Eagle Jr. RC, Laibson PR. Surgical management of ocular surface squamous neoplasms: the experience from a cornea center. *Cornea.* 2010;19:278-83.

Recibido: 21 de marzo de 2015.

Aprobado: 27 de julio de 2015.

Belmarys Aragonés Cruz. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro 710, municipio Centro Habana. La Habana, Cuba. Correo electrónico: belmaryc@infomed.sld.cu