

## Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival

Muñoz-Solórzano Bety, Saucedo-Rodríguez Laura Ray, Robles-Yeme Daniel, Mendez-Magaña Ana Cecilia, Lemus-Cruz Cristina Viridiana.

### Autor para correspondencia

Muñoz-Solórzano Bety. Servicio de Oftalmología Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Hospital 278.Col. el Retiro, Guadalajara, Jalisco, México. Contacto al correo electrónico: [bmunozsolorzano@gmail.com](mailto:bmunozsolorzano@gmail.com)

**Palabras clave:** 5-Fluorouracilo, carcinoma in situ, interferon alfa-2b, mitomicina C, tratamiento.

**Keywords:** 5-Fluorouracil, carcinoma in situ, interferon alfa-2b, mitomycin C, squamous ocular surface neoplasia.



## Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival

Muñoz-Solórzano B<sup>a</sup>, Saucedo-Rodríguez LR<sup>a</sup>, Robles-Yeme D<sup>a</sup>, Mendez-Magaña AC<sup>b</sup>, Lemus-Cruz CV<sup>a</sup>

### Resumen

La neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival representa la tumoración no pigmentada maligna más frecuente de la superficie ocular. Los factores de riesgo asociados incluyen la exposición a rayos UV, exposición a productos del petróleo, humo del tabaco, uso de lentes de contacto, infecciones virales e inmunodeficiencia. Generalmente se presentan entre la 6<sup>o</sup> y 7<sup>o</sup> década de la vida, su presentación en niños es muy rara. Son lesiones de crecimiento lento con bajo potencial de malignidad, con una incidencia de metástasis <1%. Actualmente el abordaje terapéutico más utilizado sigue siendo la escisión quirúrgica de la lesión que puede acompañarse del uso de quimioterapia tópica o crioterapia. Esta revisión tiene como objetivo ampliar el conocimiento del médico y oftalmólogo general sobre esta enfermedad y hacer énfasis en las nuevas opciones de diagnóstico y tratamiento para incorporarlas a la práctica clínica.

**Palabras clave:** 5-Fluorouracilo, carcinoma in situ, interferon alfa-2b, mitomicina C, tratamiento.

## Conjunctival and Corneal Intraepithelial Neoplasia

### Abstract

*The Conjunctival and Corneal Intraepithelial Neoplasia (CCIN) represents the most frequent non-pigmented malignant tumor of the ocular surface (33.4%), whose risk factor include U-V light, petroleum products or tobacco smoke exposure, use of contact lenses, viral infections, immunodeficiency, etc.*

*Usually, CCIN is presented in advanced age (sixties and seventies decade of life), and is not very common in children. CCIN is a slowly progressive lesion, with low malignant potential, with less than 1% of metastases incidence.*

*The most used therapeutic approach is the surgical excision of the lesion with the use of topical chemotherapy or cryotherapy, however in the last decade, several primary treatment protocols have been developed with topical chemotherapy, using Mitomycin C (MMC), 5-Fluorouracil (5-FU) and Interferon alfa-2b (INF-2b), getting excellent results, that give the option to a new approach and a decrease in invasive procedures and recurrence rates of the condition.*

*The objective of this review is to provide more information for doctors and ophthalmologist about this disease and emphasize in new diagnostic options and different treatments to incorporate them into the regular practice.*

**Key words:** 5-Fluorouracil, carcinoma in situ, interferon alfa-2b, mitomycin C, squamous ocular surface neoplasia.

a. Unidad Oftalmológica de Alta Especialidad "Pablo Jiménez Camarena" Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, MX.

b. Unidad de Medicina Familiar No.53 IMSS, Zapopan, MX.

#### Autor para correspondencia:

Muñoz-Solórzano Bety. Unidad Oftalmológica de Alta Especialidad "Pablo Jiménez Camarena" Hospital Civil de Guadalajara. Hospital 278. Col. el Retiro, Guadalajara, Jalisco, México.

Contacto al correo electrónico:  
bmunozsolorzano@gmail.com

## Introducción

La neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival representa la tumoración no pigmentada maligna más frecuente de la superficie ocular (33.4%). Las neoplasias escamosas de la superficie ocular abarcan un rango de patologías desde la hiperplasia benigna y las lesiones displásicas que incluyen alteraciones en la maduración epitelial y lesiones exclusivas del epitelio (queratosis actínica, neoplasia intraepitelial) hasta neoplasias francamente malignas (carcinoma in situ, carcinoma de células escamosas, carcinoma mucoepidermoide, etc.), cuando exhiben anaplasia, invasión de la membrana basal y estroma subyacente, o incluso hasta la invasión de los párpados y la órbita, en las cuales el manejo debe ser la extirpación o la biopsia de la lesión para establecer el diagnóstico histopatológico y establecer la base del manejo subsecuente.<sup>1-4</sup>

A lo largo del tiempo han recibido diversas y confusas nomenclaturas, en orden cronológico se mencionan las siguientes:

En 1860, Von Graefe acuñó el término de epiteloma, placa epitelial, disqueratosis o enfermedad de Bowen. En 1978, Pizzarello y Jakobiec establecieron el término de neoplasia intraepitelial (NIC) y su clasificación como displasias leves, moderadas y severas.<sup>5</sup>

En 1995 Lee y Hirst propusieron el término de neoplasia escamosa de la superficie ocular (OSSN) para abarcar todas las lesiones desde la displasia leve hasta neoplasia intraepitelial (carcinoma in situ) y el carcinoma de células escamosas francas. Su clasificación es similar a la neoplasia intraepitelial ginecológica, dependiendo el grado de displasia presente en el epitelio.<sup>6</sup> Finalmente, en 2003, Basti y Macsai las clasificaron como tumoraciones benignas, preinvasivas e invasivas.<sup>4</sup>

La NIC se presenta como una lesión unilateral, lentamente progresiva en la conjuntiva y córnea, con bajo potencial de malignidad, motivo por el cual a lo largo de la última década han surgido diferentes modalidades de tratamiento menos invasivas que las tradicionales para su abordaje y sobre todo para intentar disminuir su tasa de recurrencias.<sup>2</sup>

## Epidemiología

La neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival tiene una incidencia estimada de 0.03-1.9/100,000 personas por año en Estados Unidos. Este tumor es infrecuente comparado con otros tumores oculo-orbitarios, pero en la población de edad avanzada es el tercer tumor ocular más frecuente tras el melanoma y el linfoma.<sup>4</sup>

En una población con una expectativa de vida de 70 años, esta incidencia anual se transpone a una incidencia acumulada de 1 caso por cada 700 a 850 personas aproximadamente, sin importar raza o sexo.<sup>3</sup>

Este tipo de lesiones presentan una etiología multifactorial. Los factores de riesgo de esta neoplasia son la historia de exposición a la luz del sol (pasar más del 50% del tiempo en exposiciones al aire libre en los primeros 6 años de vida), exposición a productos derivados del petróleo, sexo masculino, ocupaciones al aire libre, edad avanzada (6° o 7° década de la vida), tabaquismo, historia previa de carcinoma

de células escamosas en la piel de cabeza y cuello, piel clara, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), xerodermia pigmentosa e infecciones conjuntivales por el virus del papiloma humano 16 y 18.<sup>1-8</sup>

Este padecimiento tuvo un aumento en la incidencia de las neoplasias del epitelio escamoso córneo-conjuntival, sobre todo en pacientes más jóvenes, a partir de la pandemia de infección por VIH, lo que sugirió una relación directa entre ambos, con una incidencia marcada en estudios de hasta el 97% definiéndola como una neoplasia definitoria de SIDA, con una alta morbilidad y mortalidad.<sup>9</sup> Actualmente se recomienda evaluar y realizar la prueba para infección por VIH en casos de neoplasia escamosa en pacientes menores de 50 años.<sup>8</sup>

## Anatomía de la superficie ocular

La superficie ocular está conformada por la córnea, el limbo, la conjuntiva e incluye a la mucosa de los anexos oculares (glándula lagrimal y sistema de drenaje). El epitelio de la córnea, conjuntiva y párpados se forma de la diferenciación del ectodermo superficial durante el desarrollo embrionario.<sup>7</sup>

La córnea tiene un epitelio escamoso estratificado no queratinizado con 5-7 capas celulares y es inmunológicamente privilegiado, debido a su falta de vasos sanguíneos y linfáticos, con células dendríticas periféricas únicamente. El epitelio limbal presenta 8-10 células de espesor y se renueva por las células madre de la capa basal de forma constante, las cuales están protegidas de la luz UV por la melanina en las criptas limbales, más abundantes en región nasal. Estas células representan menos del 10% de la población celular basal limbal y se caracterizan por un pobre nivel de diferenciación, ciclo celular lento, alto potencial proliferativo y de auto-renovación, en un proceso de 5-7 días para completar totalmente la renovación del epitelio.

## Patogénesis

Se cree que la fisiopatología de las neoplasias escamosas se encuentra en estas células madre limbales, ya que la mayoría de las lesiones surgen del limbo, principalmente en el cuadrante nasal. Las neoplasias se extienden superficialmente en un patrón que asemeja la diferenciación celular normal de las células limbales, con invasión a la membrana basal y extensión hacia la superficie.

Otra de las teorías sobre la patogénesis de las neoplasias escamosas córneo-conjuntivales es el daño directo al ADN, ocasionado por la radiación UV, que induce cambios genéticos (mutaciones a la secuencia nucleótida del ADN, que mantiene el ciclo celular en arresto en la fase G1-S en el gen *p53*) y epigenéticos (variaciones en la expresión de genes, que no involucran cambios en la secuencia de nucleótidos), así como el daño indirecto mediante la liberación de radicales libre de oxígeno que causa rupturas en las cadenas de ADN.<sup>9</sup>

La radiación UV también reactiva virus latentes como VPH específicamente tipo 16 y 18 (los subtipos 6 y 11 presentan asociación con cuadros de papilomas conjuntivales), donde la proteína E7 mantiene la infección celular en un estado proliferativo y la E6 inhibe la apoptosis de las células que

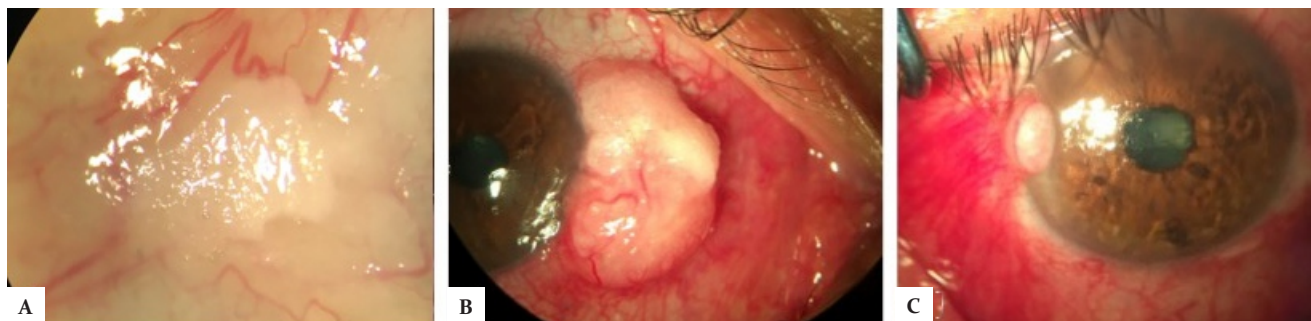


Figura 1. A. Lesión de características leucopláquicas, localización perilimbar temporal en paciente masculino de 74 años. B. Lesión de características papilomatosas, localización perilimbar nasal en paciente masculino de 42 años. C. Lesión de características gelatinosas, localización perilimbar temporal en paciente masculino de 48 años.

presentan daño en el ADN.

Específicamente con este virus se ha demostrado su presencia histopatológica en múltiples estudios y la formación de un complejo con la proteína codificada por el gen supresor de tumores *p53* de los pacientes afectados, que refuerzan las teorías sobre su papel etiológico en el desarrollo de NIC.<sup>10</sup> Otras de las teorías sobre su patogenia consiste en el daño a la superficie ocular generado por agentes irritantes e inflamación crónica.

### Manifestaciones clínicas

Las tumoraciones del epitelio escamoso estratificado de la conjuntiva y la córnea aparecen más frecuentemente como lesiones unilaterales, focales, epibulbares, gelatinosas en el limbo corneoescleral nasal o temporal.<sup>1,3</sup> Las lesiones generalmente son elevadas, con aporte vascular y presentan 3 patrones morfológicos más comunes:

**Lesión leucopláquica:** engrosamiento focal del epitelio escamoso estratificado con una placa superficial de hiperqueratosis opaca color blanquecina.

**Lesión papilomatosa:** masa de tejido liso con alta vascularización.

**Lesión gelatinosa:** engrosamiento traslúcido poco definido, que no es tan prominente como las lesiones papilomatosas o leucopláquicas (Figura 1).

Cuando la alteración en la maduración epitelial involucra el epitelio corneal, frecuentemente aparece como una zona traslúcida-grisácea de epitelio corneal engrosado visible a la biomicroscopía.<sup>11</sup> Puede estar asociado a otras lesiones de la superficie ocular como el pterigión y la pinguécula.<sup>6</sup>

La NIC a pesar de considerarse con bajo potencial maligno se ha reportado que con frecuencia se diferencia en carcinoma.<sup>5</sup> Otras presentaciones incluyen tumoraciones superficiales masivas, lesiones planas y difusas que simulan una escleritis anterior nodular recurrente<sup>6,12</sup> o necrosis escleral tras intervención quirúrgica, las cuales requieren citología o biopsia incisional para el diagnóstico definitivo.<sup>4</sup>

Los datos que sugieren malignidad son: lesiones grandes, vasculatura epibulbar prominente, invasión corneoescleral o intraocular, invasión orbitaria anterior o sangrado espontáneo. Las tasas de metástasis a la glándula parótida y nódulos linfáticos cervicales se ha reportado entre 0-4%, incluso las metástasis a distancia presentan una tasa menor.<sup>5</sup>

### Clasificación

En el 2016 se publicó la 8ª edición del manual del Comité

Americano sobre el cáncer (AJCC) con una actualización en la clasificación del carcinoma conjuntival, incluyendo el carcinoma de células escamosas y la neoplasia intraepitelial. Esta clasificación agrupa el cáncer según el sistema de estadificación de Tumor, Nódulos, Metástasis (TNM) y un apartado de grado histopatológico según la diferenciación presente en la lesión, con un tamaño tumoral de <5 mm vs >5 mm, y la invasión tumoral (in situ, lámina propia, estructuras adyacentes “fondo de saco conjuntival, carúncula, párpados”, órbita, huesos, senos paranasales y cerebro). Sin embargo, los reportes de tratamiento actuales reportan tasas de éxito en todos los estadios, por lo que no se ha demostrado el factor predictivo de esta clasificación.<sup>1</sup>

### Diagnóstico

La displasia benigna, el carcinoma in situ y el carcinoma escamoso invasivo pueden ser difíciles de distinguir solamente por su apariencia clínica.<sup>11,13</sup>

El método de diagnóstico varía según el tipo de lesión. Las lesiones localizadas y recurrentes son diagnosticadas generalmente mediante biopsia excisional, en cambio en las lesiones difusas suele preferirse múltiples biopsias incisionales y citología de impresión.<sup>14</sup> La tinción de las células escamosas desvitalizadas con Rosa de Bengala, Verde de Lisamina o azul de metileno pueden ayudar a delinear los bordes de la lesión.<sup>6</sup>

Ante la sospecha de NIC (lesión engrosada con hiperqueratosis blanquecina en zona perilimbar), debe realizarse una valoración oftalmológica completa, así como mapeo de la lesión en la lámpara de hendidura y la identificación de invasión si se encuentra presente.<sup>3</sup> Es importante considerar muchos factores en orden de lograr un adecuado diagnóstico anatómico, clínico y patológico que permita determinar la extensión del tumor y sus probables complicaciones: localización, tamaño, forma, superficie, vascularización, consistencia y localización anatómica de la lesión (conjuntival, subconjuntival, epiescleral o adherida al globo ocular).

Es necesario determinar la extensión de la lesión, si existe involucro intraocular (la biomicroscopía por ultrasonido UBM puede ser de especial utilidad ante esta sospecha), extensión orbitaria (apoyándonos de estudios de imagen como TC o RMN) y/o invasión a vasos linfáticos (principalmente preauriculares, submandibulares y cervicales).<sup>15</sup>

El diagnóstico histopatológico es la técnica de oro en el



diagnóstico de la enfermedad, sin embargo, la citología de impresión ayuda a tomar decisiones sobre el manejo y tratamiento de estas lesiones. La citología de impresión ha mostrado un valor predictivo positivo de 97.4% y un valor predictivo negativo superior comparado con la biopsia excisional, motivo por el cual actualmente se considera una técnica de cribado muy importante.<sup>15,16</sup>

La principal ventaja en la citología de impresión es la posibilidad de obtener una muestra epitelial generando una mínima molestia y mayor precisión de localización, así como permitir el seguimiento de los pacientes en búsqueda de recurrencias o su progresión tras aplicación de quimioterapia tópica. Dentro de las limitaciones de esta técnica es que no distingue entre una patología *in situ*, mínimamente invasiva o avanzada, ya que solamente se obtienen las células superficiales.<sup>15</sup>

Otras opciones de diagnóstico que están siendo utilizadas últimamente son las técnicas de imagen no invasivas como la biomicroscopía ultrasónica (UBM) y la tomografía de coherencia óptica de alta resolución (HR-OCT) (Figura 2). La HR-OCT puede diferenciar las neoplasias escamosas de la superficie ocular de otras lesiones de superficie ocular, creando una "biopsia óptica" con hallazgos clásicos como engrosamiento epitelial con un carácter hiperrefléctico y una transición abrupta y diferenciación con el epitelio normal. También puede utilizarse para la monitorización y respuesta terapéutica de las lesiones.<sup>6</sup>

Es importante reconocer las limitaciones de estas técnicas de imagen no invasivas, ya que muchas veces no pueden determinar la invasión o el grado de la lesión e incluso una localización sobre fondo de saco inferior o carúncula puede complicar la obtención de las imágenes. Es necesario realizar más estudios para determinar su utilidad como prueba diagnóstica con respecto estas técnicas de imagen.<sup>17</sup> Resulta de vital importancia realizar el diagnóstico adecuado ya que se han reportado casos con siembra intraocular de células tumorales por disrupción de la membrana de Bowman, tras realizar cirugía de catarata en pacientes con NIC no diagnosticada, con terribles consecuencias para los pacientes, requiriendo cirugía mutilante.<sup>13</sup>

### Diagnóstico diferencial

Los tumores conjuntivales incluyen lesiones congénitas, melanocíticas, epiteliales y estromales. La observación clínica a menudo falla al hacer el diagnóstico, y la biopsia excisional completa debe realizarse tan pronto como se sospeche el crecimiento. La histología sigue siendo la mejor manera de excluir la malignidad en lesiones con un riesgo de transformación.<sup>18,19</sup>

El papiloma escamoso es un tumor benigno que se localiza en la superficie epitelial del ojo, en casi un 100% de los casos es de origen viral (VPH) y puede presentarse en cualquier edad.<sup>20</sup> Se presenta como lesiones exofíticas de color rosado, de consistencia blanda y superficie irregular. Suelen ser asintomáticos sin signos inflamatorios asociados.<sup>21</sup> Clínicamente pueden ser difíciles de distinguir de lesiones precancerosas y carcinomatosas. Histológicamente consisten en ejes conectivo-vasculares recubiertos de epitelio conjuntival acantótico, sin signos de atipia.<sup>22</sup>

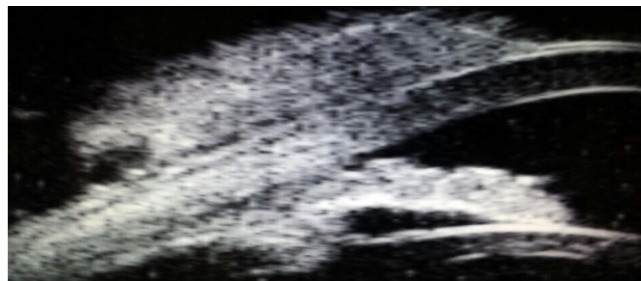


Figura 2. UBM de una lesión conjuntival localizada en limbo-corneal de densidad media alta con bordes irregulares, altura máxima de 0.99 mm y extensión de 5.35 mm, sin invasión a estroma.

La hiperplasia pseudoepiteliomatosa es una lesión benigna reactiva o pseudocancerosa de la conjuntiva que tiende a desarrollarse rápidamente en semanas o meses. Puede aparecer en cualquier lugar de la conjuntiva, tiene una coloración blanquecina, más gelatinosa y a veces presenta unos centros crateriformes llenos de queratina.<sup>2</sup> Una variante de esta lesión con morfología redondeada, bordes abruptos y elevados es el queratoacantoma.<sup>20</sup>

La queratosis actínica son lesiones leucopláquicas, bien circunscritas, elevadas, límbicas, que crecen lentamente en el epitelio del área interpalpebral, generalmente sobre una pinguécula o pterigion preexistente y pueden simular un carcinoma. Histológicamente se caracterizan por placas de epitelio acantótico con diferentes grados de atipia celular que no suele alcanzar la totalidad del epitelio. Puede evolucionar a carcinoma escamoso de conjuntiva, aunque esta transformación es rara.<sup>23</sup>

El carcinoma escamoso está compuesto de células del epitelio conjuntival que invaden causando ruptura de la membrana basal epitelial de la conjuntiva.<sup>24</sup> En la mayoría de los casos tiende a ser invasivo sólo superficialmente, y a tener un curso relativamente benigno. La enfermedad metastásica es rara, encontrando cifras en la literatura del 1%. En pacientes inmunosuprimidos existe mayor riesgo de desarrollar este carcinoma.<sup>25</sup> Clínicamente es indoloro, se presenta entre la sexta y la séptima década de la vida y aparece como una lesión exofítica, sésil o pedunculada, en el área de exposición interpalpebral, de aspecto variable, frecuentemente cerca del limbo.<sup>26</sup> La mayoría de las veces es necesaria la confirmación del estudio histopatológico.<sup>27</sup>

Los tumores pigmentados de la conjuntiva representan aproximadamente un 50% de las lesiones tumorales conjuntivales. Los melanocitos epiteliales son los que se sitúan en la capa basal y son responsables de la mayor parte de las lesiones pigmentadas.<sup>28</sup> Dentro de estos tumores pigmentados se encuentran:

Nevus congénito/adquirido son lesiones hamartomatosas más comunes de la conjuntiva. Se manifiestan clínicamente como una lesión circunscrita, plana, poco pigmentada, ligeramente elevada en la conjuntiva bulbar interpalpebral. Su localización más característica es la conjuntiva bulbar. Se mueven libremente sobre la esclera y no se extienden sobre la córnea. Suelen pigmentarse y aparecer quistes en la segunda década de la vida. Cualquier cambio en el tamaño, coloración, bordes o apariencia deben hacer sospechar la transformación maligna en melanoma, lo que ocurre en menos del 1% de los nevus.<sup>29,30</sup>

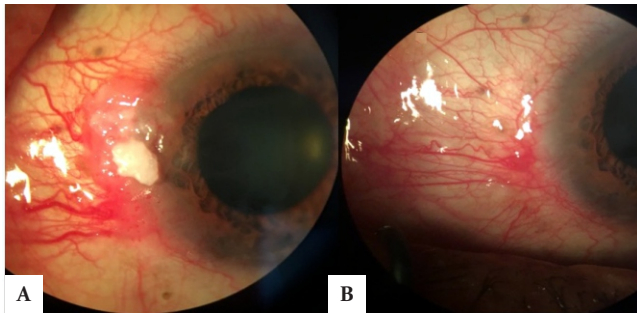


Figura 3. A. Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival de ojo izquierdo que involucra al menos 4 meridianos en una mujer de 66 años. B. Misma lesión tras 21 días de tratamiento con MMC 0.025% cuatro veces al día.

La pigmentación racial es una lesión benigna encontrada entre los individuos de raza negra y piel oscura. Se observa típicamente alrededor del limbo. Al examinar, la pigmentación parece plana y no quística. Puede cubrir la conjuntiva extensivamente y aumentar en tamaño con la edad; suele ser bilateral.<sup>21</sup> Microscópicamente se caracteriza por una hiperpigmentación uniforme de la capa basal del epitelio conjuntival. Aunque no se ha demostrado que progrese a un melanoma, las personas con pigmentación oscura pueden desarrollar melanoma, por lo que se recomienda la observación anual.<sup>31</sup>

La melanocitosis ocular se presenta como una mancha gris, debido al aumento de pigmentación del tracto uveal, que afecta al iris y a la coroides. Cuando la pigmentación alcanza la piel del párpado se denomina Melanocitosis oculodérmica o Nevus de Ota.<sup>32</sup> Clínicamente, es unilateral, y se presenta como una pigmentación difusa gris-azulada episcleral, más que en la conjuntiva. La úvea y el iris ipsilateral suelen tener una coloración más oscura produciendo heterocromía. Aunque esta entidad presenta un riesgo mayor para el desarrollo de glaucoma y de melanoma de órbita y de úvea no lo es para el melanoma de conjuntiva, ya que no se conoce ningún caso descrito.<sup>33</sup>

La Melanosis Adquirida Primaria (MAP) es una proliferación melanocítica epitelial unilateral multicéntrica adquirida, que se observa en personas de piel clara de mediana edad o mayores. Se observa como un área de pigmentación unilateral, irregular, de color amarillo dorado a marrón. Habitualmente es plana, y si deja de serlo se debe sospechar malignización. Se clasifica en MAP sin atipia, con hiperpigmentación o hiperplasia melanocítica limitada a la capa basal del epitelio; y con atipia, que presenta crecimiento de células atípicas diferente a una hiperplasia basilar.<sup>34</sup> La MAP con atipia puede progresar a melanoma maligno, mientras que la MAP sin atipia teóricamente no conlleva ningún riesgo. Si se observa nodularidad, espesamiento o vascularización de la lesión, se recomienda una resección excisional completa. Para las MAP medianas y grandes (>2 horas de reloj), las lesiones deben ser extirpadas y los márgenes tratados con crioterapia. La crioterapia por sí sola puede usarse para tratar lesiones residuales o recurrentes cuando se ha obtenido un diagnóstico histológico.<sup>32</sup>

El Melanoma se presenta como una lesión elevada y pigmentada, con vasos prominentes y zonas de melanosis. Por lo general es unilateral y se presenta en la edad adulta. La mayoría de los pacientes presentan sólo un punto

pigmentado, pero en raras ocasiones, el tumor puede estar asociado con dolor ocular e irritación.<sup>35</sup> La localización más común es sobre la conjuntiva bulbar.<sup>36</sup> Se debe realizar un examen de fondo de ojo y se deben tomar fotografías para documentar el tamaño y la extensión de la lesión. La evaluación histopatológica por un patólogo entrenado se utiliza para confirmar el diagnóstico. Se prefiere una biopsia excisional sobre las preocupaciones de la siembra de células tumorales.<sup>37</sup> El estándar actual de tratamiento es una escisión local amplia, seguida de aplicación de crioterapia a los márgenes. Esto es seguido a menudo por una variedad de terapias adyuvantes con el fin de prevenir la recurrencia y metástasis.<sup>5</sup>

## Tratamiento

El manejo de este tipo de lesiones involucra la resección quirúrgica vs terapias no quirúrgicas, incluyendo quimioterapia tópica (MMC, 5-FU), inmunoterapia tópica/inyección (INF alfa-2b), antivirales tópicos (Cidofovir) o terapia fotodinámica (PDT).<sup>1</sup>

### Quirúrgico

El objetivo es la eliminación de la lesión, la opción más utilizada es la resección quirúrgica completa del tumor, removiendo todo el tejido enfermo, en la mayoría de los casos mediante escisión simple con 2-3 mm de márgenes libres o también se ha utilizado la técnica micrográfica de escisión de Mohs.<sup>38,39</sup>

La técnica de Mohs es el método más exacto y preciso para extirpar diversas tumoraciones y minimizar la posibilidad de recaída, mediante la escisión del tumor capa por capa y la revisión del 100% de sus márgenes y fondo quirúrgico, diseñando un mapa de la forma y tamaño de cada capa removida, preparando laminillas, las cuales se revisan cuidadosamente para situar con precisión al tumor residual en caso de encontrarse.<sup>39</sup> La lesión debe ser reseca con márgenes de seguridad y evitando la manipulación directa del tumor, para evitar la aparición de recidivas o su diseminación.<sup>40</sup>

Algunas de las complicaciones reportadas de la intervención quirúrgica son el daño ocasionado a estructuras sanas (conjuntiva), cicatrices corneales, formación de simbléfaron y la pérdida de células limbales.<sup>5,11</sup> El uso de membrana amniótica congelada ha mejorado los resultados postquirúrgicos al reducir la cicatrización y permitir márgenes quirúrgicos más amplios.<sup>41</sup>

La tasa de recidivas puede ir del 9% al 52% en el caso de la neoplasia intraepitelial corneo-conjuntival y el carcinoma de células escamosas, generalmente dentro de los 2 años posteriores a la cirugía, debido a persistencia de enfermedad microscópica, manifestándose con un comportamiento más agresivo, motivo por el cual se han empleado tratamientos coadyuvantes como crioterapia, radiación y agentes quimioterapéuticos/inmunoterapia, como MMC, 5-FU e INF-alfa-2b que se han empleado con éxito eliminando la necesidad de intervenir quirúrgicamente.<sup>5</sup>

### Radiación

La radiación destruye las células al causar rupturas en la cadena de ADN. La beta radiación, específicamente el Estroncio-90, es la más utilizada actualmente por poseer un menor índice cataratogénico. La radiación se utiliza únicamente en casos donde el paciente no puede ser sometido a cirugía o por presentar una enfermedad avanzada, en estos casos se emplea un aplicador en forma de copa, con dosis de 60 Gy divididas en 6 semanas con aplicación semanal de 10 Gy.<sup>9</sup>

Las complicaciones de la radiación son formación de catarata, necrosis escleral, perforación o cicatrices corneales, glaucoma secundario y reacciones inflamatorias como conjuntivitis postradiación.

### Crioterapia

Es la destrucción o muerte celular mediante la aplicación de congelamiento seguido de un enfriamiento lento. En los casos de NIC se ha utilizado usualmente una técnica de doble congelamiento, aplicada sobre el margen limbal y los bordes esclerales después de la excisión, a partir de lo cual se forman pequeños e inestables cristales de hielo intracelulares, los cuales tras el segundo ciclo se recrystalizan en moléculas más grandes y estables a lo largo del enfriamiento, las cuales son muy dañinas para las células, además las células endoteliales de la microvasculatura son destruidas, traduciéndolo en pérdida del aporte vascular de unas células ya dañadas por el congelamiento. Se recomienda una bola de hielo de 2 mm sobre la conjuntiva, 1 mm sobre epiesclera y limbo, y 0.5 mm si es necesario sobre córnea de aspecto anormal. Todo este mecanismo ha sido establecido como un factor adyuvante al retraso en la aparición de recidivas.<sup>5,42</sup>

Como medidas terapéuticas posteriores al uso de crioterapia se recomienda un ciclo de corticoesteroides y antibióticos tópicos de 2-3 semanas con aplicación de 4 veces por semana, ya que se encuentran reportadas complicaciones como iritis, alteraciones en la presión intraocular por congelamiento excesivo, edema inflamatorio, atrofia iridiana, cicatrices corneales y pannus, ablación retiniana periférica, ectropión e hipema, más comunes ante tratamientos más agresivos.<sup>43</sup>

### Agentes quimioterapéuticos / Inmunoterapia

En la actualidad, los agentes empleados como tratamiento primario han sido el INF alfa-2b, la MMC y el 5-FU, mostrando alta efectividad en casos de enfermedad difusa que no presentan márgenes definidos o ante recurrencias, con tasas de éxito desde 75% y 100% en reportes de casos con seguimiento de 1-2 años, similares a las obtenidas mediante la escisión quirúrgica con crioterapia coadyuvante.<sup>5</sup> Sin embargo este tratamiento requiere una vigilancia más estrecha que con el tratamiento quirúrgico.<sup>1</sup>

Han sido utilizados a lo largo de los últimos 10 años para tratar lesiones premalignas y malignas de la conjuntiva (melanosis adquirida primaria con atipia, melanoma conjuntival, neoplasia intraepitelial escamosa y carcinoma escamoso de la conjuntiva), sin embargo, no existen esquemas de tratamiento definitivos y se desconocen los efectos adversos tras el uso prolongado de estos agentes.<sup>44</sup>

Una de las principales ventajas que ofrecen estos agentes como tratamiento primario (quimiorreducción) es que evitan las complicaciones quirúrgicas, también ocasiona contacto de toda la superficie ocular con el agente terapéutico<sup>11</sup> y, como tratamiento coadyuvante a la escisión quirúrgica, permiten el

**Cuadro 1.** 8ª edición de la Clasificación del Carcinoma Conjuntival del AJCC.

#### Definición de Tumor primario (T).

- *TX*: Tumor primario no puede determinarse
- *T0*: No evidencia de tumor primario
- *Tis*: Carcinoma in situ (Neoplasia intraepitelial córneo-conjuntival)
- *T1*: Tumor (<5 mm en su dimensión más grande) que invade a través de la membrana basal conjuntival sin invasión a estructuras adyacentes
- *T2*: Tumor (>5 mm en su dimensión más grande) que invade a través de la membrana basal conjuntival sin invasión a estructuras adyacentes
- *T3*: Tumor que invade estructuras adyacentes (excluyendo la órbita)
- *T4*: Tumor que invade la órbita con o sin extensión superior
  - *T4a*: Tumor que invade tejidos blandos orbitarios, sin invasión ósea
  - *T4b*: Tumor que invade hueso
  - *T4c*: Tumor que invade senos paranasales adyacentes
  - *T4d*: Tumor que invade cerebro

#### Definición de Nódulos linfáticos regionales (N).

- *NX*: Nódulos linfáticos regionales no pueden determinarse
- *N0*: Metástasis ausente
- *N1*: Metástasis presente

#### Definición de Metástasis a distancia (M).

- *M0*: Metástasis a distancia ausente
- *M1*: Metástasis a distancia presente

#### Definición del grado histopatológico (G).

- *GX*: Grado no puede determinarse
- *G1*: Bien diferenciado
- *G2*: Moderada diferenciación
- *G3*: Pobre diferenciación
- *G4*: Indiferenciado



tratamiento de márgenes positivos.<sup>6</sup>

La MMC es un agente alquilante proveniente de *Streptomyces caespitosus* o *Streptomyces lavendulae*, que se une al ADN en todas las fases del ciclo celular, conduciendo a una inhibición irreversible de la síntesis de nucleótidos, también reacciona con el oxígeno generando radicales libres que causan citotoxicidad por la vía de la lipoperoxidación.<sup>44</sup> Se ha demostrado ampliamente en la literatura que al aplicar la MMC en la superficie conjuntival de forma adyuvante a la resección quirúrgica, esta inhibe la migración de fibroblastos, disminuye la producción de matriz extracelular e induce apoptosis en los fibroblastos de la cápsula de Tenon, así mismo es efectiva en inducir la regresión de la lesión, con una tasa de respuesta entre 80-96% y tasa de recidivas del 13%.<sup>16,38,44,45</sup>, sin embargo es el agente quimioterapéutico con mayor porcentaje de efectos adversos,<sup>11</sup> que en ocasiones obligan a suspender el tratamiento, las más comunes fueron irritación ocular, fotofobia y alergia,<sup>46</sup> hiperemia conjuntival, erosiones u opacidades corneales, catarata, queratitis disciforme, estenosis del punto lagrimal, deficiencia de células limbares (especialmente en casos con antecedente de intervenciones quirúrgicas previas y esquemas de tratamiento más agresivos y prolongados), presentándose hasta 24 meses posterior al tratamiento, principalmente apareciendo durante el segundo ciclo de tratamiento.<sup>46,48,49</sup> La MMC está contraindicada en enfermedad de Sjögren, rosácea y atopía.<sup>11</sup>

Otra de las ventajas del uso de MMC es su aplicación neoadyuvante a la escisión quirúrgica, facilitando la obtención de márgenes libres y cirugías menos invasivas,<sup>45</sup> además inhibe la formación de tejido fibrovascular (simplefaron).<sup>16</sup>

Actualmente no existe un esquema de tratamiento definitivo para el uso de MMC, los esquemas más utilizados son bajo la concentración de 0.001 a 0.02% durante 14-28 días consecutivos, 4 veces al día, con repetición del ciclo según sea necesario, con descanso de 1-2 semanas entre los mismos, presentando resultados efectivos en la erradicación de la lesión (95-100%) y baja tasa de efectos adversos.<sup>47,48,49</sup> (Figura 3).

De importancia es el mantener un seguimiento estrecho, por el riesgo de recurrencia o persistencia de la enfermedad<sup>11</sup> e instruir a los pacientes y familiares de los cuidados que debe tenerse con este medicamento, ya que la MMC es relativamente inestable en solución y su acción disminuye después de 8-10 días de preparación, por lo que debe mantenerse en refrigeración y realizar una nueva preparación cada semana de tratamiento.<sup>44</sup> Sin embargo no se aconseja la oclusión del punto lagrimal durante la aplicación, debido a que reportes recientes establecen la importancia de la exposición del sistema lagrimal a los efectos quimioterapéuticos de la MMC para reducir la tasa de recurrencia de las lesiones, aún con el riesgo de estenosis del punto lagrimal reportado en la literatura.<sup>46</sup>

El 5-FU es el fármaco que presenta menos información, presentando tasas de respuesta del 88% y una tasa de recidiva del 20%, que empezó a utilizarse en 1992. 5-FU es un antimetabolito que ha sido utilizado en el tratamiento de cáncer epitelial por su acción en células con proliferación rápida, inhibe la timidilato sintasa durante la fase S del ciclo

celular, evitando la síntesis de ADN y RNA. La concentración de 1% de 5-FU, con ciclos de tratamiento de 3-4 semanas ha sido reportada como bien tolerada, con efectos adversos leves como inflamación conjuntival, defectos epiteliales, eritema cutáneo y estenosis del punto lagrimal inferior<sup>38</sup> sin presentar los efectos citológicos causados por otros agentes como la MMC, beneficio sumado a su propiedad estable en solución acuosa por 3 semanas, no requiriendo refrigeración.<sup>44</sup>

El INF alfa-2b (forma recombinada del INF alfa)<sup>16</sup> es el último fármaco incluido para el tratamiento de estas lesiones oculares. Los interferones son un grupo de glicoproteínas descubiertas en 1957, que se unen a receptores de la superficie celular y desencadenan una cascada de actividades intracelulares con propiedades antivirales y antitumorales, generando una respuesta inmune con la activación de células citotóxicas.<sup>11,44</sup> Su uso intralesional es efectivo para el tratamiento de pequeños carcinomas primarios de piel, linfomas conjuntivales y las neoplasias intraepiteliales conjuntivales con excelentes tasas de seguridad, principalmente en casos de lesiones grandes o recurrentes para evitar efectos adversos de otras opciones de tratamiento.

Se ha utilizado en esquemas de 1-3 millones UI/ml de solución salina balanceada, con aplicación subconjuntival (alrededor y sobre la lesión) o en gotas 4 veces al día hasta la resolución clínica basada en observación en lámpara de hendidura y fotografías, manteniéndose durante 1 mes posterior a la resolución (media de tratamiento de 3.2 meses), con seguimiento mínimo de 1 año con tasas de completa resolución del 96.4% y recidiva de 3.7%, con una baja incidencia de efectos adversos (12%), limitados a sensación de cuerpo extraño, hiperemia conjuntival leve y conjuntivitis folicular que desaparecieron tras la finalización del tratamiento.<sup>11,38</sup>

Otros agentes experimentales en el tratamiento de estas lesiones son el inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) y el ácido retinoico. Agentes anti-VEGF como Bevacizumab o Ranibizumab, anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento endotelial vascular se están utilizando por su capacidad de inhibir la angiogénesis, sin embargo actualmente no se ha comprobado su eficacia, lo cual sumado a su alto costo no los hace un tratamiento recomendado en la actualidad.

El ácido retinoico (análogo sintético de la vitamina A), tiene un rol en el crecimiento celular y la diferenciación de células epiteliales, se ha utilizado como tratamiento único pero principalmente como coadyuvante junto con INF, obteniendo tasas de resolución del 98% y una tasa de recurrencia de tan solo 2.3% tras 4 años de seguimiento.<sup>6</sup>

### Seguimiento

El patrón de crecimiento lento de estas lesiones, así como su potencial de transformación maligno obliga a mantener una vigilancia estrecha y a largo plazo, con una visita anual, con una media de 18 a 42 meses, incluso de por vida. Se han reportado recurrencias desde los 33 días hasta 10 años después de la escisión quirúrgica (33%), con una incidencia aumentada en los casos en los cuales se observaron células displásicas en los márgenes de la resección (56%).<sup>50</sup>



## Conclusiones

La neoplasia intraepitelial es una tumoración de crecimiento lento y comportamiento benigno, cuyo tratamiento clásico durante años ha sido la escisión completa, con el principal inconveniente del alto porcentaje de recidivas a los 2 años de la cirugía.

Ante una neoplasia escamosa de células epiteliales actualmente debe considerarse tanto el abordaje médico como quirúrgico. El tratamiento médico ha ganado popularidad en los últimos años, principalmente por su capacidad de tratar toda la superficie ocular, abarcando la enfermedad subclínica y microscópica, también por su uso en lesiones grandes o multifocales, donde la escisión quirúrgica puede ser muy difícil de realizar o traer consigo efectos adversos graves, ya que permite la reducción y/o eliminación

de la tumoración sin alterar la arquitectura corneal y conjuntival. También nos brinda la posibilidad de utilizarlo como tratamiento coadyuvante facilitando la obtención de márgenes libres y cirugías menos invasivas. El tratamiento médico es una excelente alternativa, que debemos utilizar con mayor frecuencia, sobre todo en hospitales de 2° y 3° nivel donde la espera quirúrgica es elevada.

La elección de un tratamiento específico depende como en todos los casos de la experiencia del médico y las características propias de cada paciente. Sin embargo son necesarios más estudios que unifiquen los esquemas de tratamiento y la duración del mismo, así como el seguimiento estrecho para los posibles efectos adversos por su utilización y la tasa de recidivas a largo plazo.

## Referencias bibliográficas

- Shields C, Chien J, Surakiatchanukul T, et al. Conjunctival Tumors: Review of Clinical Features, Risks, Biomarkers, and Outcomes. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2017;6:109-120
- Basti S, Macsai M. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea*. 2003;22(7):687-704.
- Yanoff, M, Duker, J. *Ophthalmology*. 4th ed. Pittsburgh: Elsevier/Saunders; 2014: 196-202.
- Mittal R, Rath S. Ocular Surface squamous neoplasia- Review of etio-pathogenesis and an update on clinico-pathological diagnosis. *Saudi J Ophthalmol*. 2013;27:177-186.
- Giaconi J, Karp C. Current Treatment Options for Conjunctival and Corneal Intraepithelial Neoplasia. *Ocul Surf*. 2003; 1: 66-73.
- Sayed-Ahmed I, Palioura S, et al. Diagnosis and Medical Management of Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Expert Rev Ophthalmol*. 2017;12(1):11-19.
- Gichuhi S, Ohnuma S, Sagoo M. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. *Exp Eye Res*. 2014; 129: 172-182.
- Karp C, Scott I, Chang T. Conjunctival Intraepithelial Neoplasia, a possible marker for human immunodeficiency virus infection?. *Ophthalmology*. 1996; 114: 257-261.
- Ndlovu N, Ndarukwa S, et al. Evaluation of the radiotherapy management of ocular Surface squamous neoplasia in a high HIV prevalence setting- a retrospective review. *Infect Agent Cancer*. 2016; 11-18.
- Scott I, Karp C, et al. Human Papillomavirus 16 and 18 Expression in Conjunctival Intraepithelial Neoplasia. *Ophthalmology*. 2002; 109: 542-547.
- Schechter B, Koreishi A. Long-term Follow-up of Conjunctival and Corneal Intraepithelial Neoplasia Treated with Topical Interferon Alfa-2b. *Ophthalmology*. 2008; 115:1291-1296.
- Sharma M, Sundar D, Vanathi M, et al. Invasive Ocular Surface Squamous Neoplasia Masquerading as Nodular Scleritis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2017;33(2):45-47
- Murillo J, Wu M, et al. Intracorneal and Intraocular Invasion of Ocular Surface Squamous Neoplasia after Intraocular surgery: Report of Two Cases and Review of the Literature. *Ocul Oncol Pathol*. 2017; 3:66-72.
- Gupta A, Muecke J. Treatment of ocular surface squamous neoplasia with Mitomycin C. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94: 555-558.
- Tananuvat N, Lertprasertsuk N, et al. Role of Impression Cytology in Diagnosis of Ocular Surface Neoplasia. *Cornea*. 2008; 27: 269-274.
- Othman I. Ocular surface tumors. *Oman J Ophthalmol*. 2009; 2:3-14.
- Atallah M, Joag M, Galor A, et al. Role of high resolution optical coherence tomography in diagnosing ocular Surface squamous neoplasia with coexisting ocular Surface diseases. *Ocul Surf*. 2017. doi: 10.1016/j.jtos.2017.03.003
- Maschi C, et al. Benign conjunctival tumors. *J Fr Ophthalmol*. 2013;36(9):796-802.
- Cinotti E. Handheld reflectance confocal microscopy for the diagnosis of conjunctival tumors. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(2):324-33.e1.
- Sjo NC, Heegaard S, Prause JU, von Buchwald C, Lindeberg H. Human papillomavirus in conjunctival papilloma. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85: 785-787.
- Shields C, Shields J. Tumors of the conjunctiva and cornea. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):3-24.
- Grossniklaus HE. Basic and Clinical Science Course. Section 4. Ophthalmic pathology and intraocular tumors. San Francisco: *American Academy of Ophthalmology*. 2005; 332.
- Mauriello JA Jr, Napolitano J, McLean I. Actinic keratosis and dysplasia of the conjunctiva: a clinicopathological study of 45 cases. *Can J Ophthalmol*. 1995; 30: 312-316
- Pérez Llanes A. Carcinoma de células escamosas de la conjuntiva en adultos jóvenes inmunocompetentes. *Rev Cubana Oftalmol*. 2014; 27(1):146-151.
- Tunc M, Char D, Crawford B, Miller T. Intraepithelial and invasive squamous cell carcinoma of the conjunctiva: analysis of 60 cases. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 98-103.
- Prado Serrano A., Carcinoma de células escamosas de conjuntiva con invasión intraocular. Caso clínico; *Rev Mex Oftalmol*. 2009;83(4):245-250.
- Gómez CG, Isaías I, Vigoa L. Tumores de los anexos oculares. *Rev Cubana Oftalmol*. 2001;14(2):129-34.
- Holbach LM, et al. Differential diagnosis and treatment options for conjunctival tumors. *Ophthalmology*. 2007;104(6):521-38.
- Gómez Cabrera C. Lesiones pigmentadas de párpado y conjuntiva. *Rev Cubana Oftalmol*. 2002;15(1):57-61.
- Faber M, Schutzer P, Mihm MC. Pigmented lesions of the conjunctiva. *J Am Acad Dermatol*. 2000;42(1):145.
- Folberg R, Jakobiec FA, Bernardino VB, Iwamoto T. Benign conjunctival melanocytic lesions. Clinicopathologic features. *Ophthalmology* 1989; 96: 436-461.
- Oellers P, Karp CL. Management of Pigmented Conjunctival Lesiones. *Ocul Surf*. 2012;10(4):251-263.
- Singh A, De Potter P, Fijal B, Shields J, Elston R. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo (dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998;105: 195-198.
- De Potter P, Shields C, Shields J, et al. Clinical predictive factors for development of recurrence and metastasis in conjunctival melanoma: a review of 68 cases. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(10), 624-630.
- Alarcón C, Carrera C, et al. Clinical Usefulness of Reflectance Confocal Microscopy in the Management of Facial Lentigo Maligna Melanoma. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105(3):13-17
- Wong J, Nanji A, Galor A, et al. Management of conjunctival malignant melanoma: a review and update. *Expert Rev Ophthalmol*. 2014;9(3):185-204.
- Kenawy N, Lake SL, Coupland SE, Damato BE. Conjunctival melanoma and melanocytic intraepithelial neoplasia. *Eye*. 2012;27(2):142-152.
- Murcia A, Borrás J. Tratamiento farmacológico de la neoplasia corneal y conjuntival. *Farm Hosp*. 2005;29(1):126-133
- Boeta L; Lacy R. Cirugía micrográfica de Mohs. *Dermatol Rev Mex*. 2013;57:34-40.
- Miranda L; Martins M; Pinheiro L. Excision, cryotherapy and mitomycin c for the treatment of conjunctival-corneal intraepithelial neoplasia. *Rev Bras Oftalmol*. 2016; 75(5): 391-395.
- Agraval U, Rundle P, Rennie I, Salvi S. Fresh frozen amniotic membrane for conjunctival reconstruction after excision of neoplastic and presumed neoplastic conjunctival lesions. *Eye*. 2017;31(6):884-889.
- Divine RD. Nitrous oxide cryotherapy for intraepithelial epithelioma of the conjunctiva. *Arch Ophthalmol*. 1983; 101:782-788.
- Peksayar G, Soytürk M, et al. Long-term Results of Cryotherapy on Malignant Epithelial Tumors of the Conjunctiva. *Am J Ophthalmol*. 1989; 107:337-349.
- Kim J, Abramson D. Topical treatment options for conjunctival neoplasms. *Clin Ophthalmol*. 2008; 2(3): 503-515.
- Daniell M, Maini R. Use of mitomycin C in the treatment of corneal conjunctival intraepithelial neoplasia. *Clin Exp Ophthalmol*. 2002;30(2):94-8.
- Russel H, Lockington D, et al. Topical mitomycin C chemotherapy in the management of ocular surface neoplasia: a 10-year review of treatment outcomes and complications. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94:1316-1321.
- Dudney B, Malecha M. Limbal Stem Cell Deficiency Following Topical Mitomycin C Treatment of Conjunctival-Corneal Intraepithelial Neoplasia. *Am J Ophthalmol*. 2004; 137: 950-951
- Ballalai P, Erwenne, C. Long-Term Results of Topical Mitomycin C 0.02% for Primary and Recurrent Conjunctival-Corneal Intraepithelial Neoplasia. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2009;25(4):296-9.
- Prabhasawat P, Tarinvorakup P, et al. Topical 0.002% Mitomycin C for the Treatment of Conjunctival-Conreal Intraepithelial Neoplasia and Squamous Cell Carcinoma. *Cornea*. 2005; 24(4):443-8
- Tabin G; Levin S, et al. Late recurrences and the Necessity for Long-term Follow-up in Corneal and Conjunctival Intraepithelial Neoplasia. *Ophthalmology* 1997;104: 485-492.