



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P. "HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ  
BULNES"

**EXPRESIÓN DE MARCADORES DE PROLIFERACIÓN CELULAR KI-67, P16 Y P53 EN  
QUERATOACANTOMAS DE CONJUNTIVA**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA  
(OFTALMOLOGÍA)

PRESENTA:

**DR. ANTONIO CÁCERES CASTRO**

TUTOR:

**DR. ABELARDO ANTONIO RODRIGUEZ REYES**

JEFE DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA OCULAR

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO, I.A.P. "HOSPITAL DR. LUIS SÁNCHEZ  
BULNES"

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Antonio Cáceres Castro

Residente de tercer año de Oftalmología

Correo electrónico: [tony\\_acc@hotmail.com](mailto:tony_acc@hotmail.com)

Este trabajo fue realizado en la Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”, ubicado en la calle Vicente García Torres No.46, colonia Barrio de San Lucas Coyoacán, CP 04030,México D.F.; número telefónico 1084-1400.

## INDICE

INDICE. ....	3
DATOS GENERALES. ....	4
MARCO TEORICO. ....	5
JUSTIFICACIÓN. ....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	8
OBJETIVO. ....	8
HIPOTESIS. ....	8
DISEÑO DE ESTUDIO . ....	9
METODOLOGÍA. ....	9
CRITERIOS DE INCLUSIÓN. ....	9
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN. ....	9
VARIABLES EN ESTUDIO. ....	10
TAMAÑO DE MUESTRA. ....	11
PROCEDIMIENTO DURANTE EL ESTUDIO. ....	13
ASPECTOS ÉTICOS. ....	16
ORGANIZACIÓN. ....	17
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES. ....	17
RESULTADOS. ....	18
DISCUSIÓN. ....	22
CONCLUSIONES. ....	23
BIBLIOGRAFÍA. ....	24

## 1. Datos generales

1.1. **Título.** “Expresión de marcadores de proliferación celular Ki-67, p16 y p53 en queratoacantomas de conjuntiva”

1.2. **Área de estudio.** Estudio correspondiente al área de los servicios de Patología y Córnea y superficie ocular de la Asociación para Evitar la Ceguera en México IAP (APEC).

1.3. **Fecha probable de inicio y de terminación del estudio:** Se planea el inicio del estudio en el mes de enero 2017 con término en julio del año 2018

1.4. **Investigador principal:** Se llevará a cabo por el **Dr. Antonio Cáceres Castro** médico residente de primer año de la especialidad en oftalmología. Teniendo como responsabilidad: Elaboración de protocolo de investigación, revisión de expedientes para obtención de los datos de los pacientes que cumplen con criterios de inclusión, recolección, transporte y pago de costos de las muestras histopatológicas para su estudio en el hospital ABC y APEC, análisis y entrega de resultados.

1.5. **Colaboradores en la Asociación para Evitar la Ceguera en México:**

- **Dra. Dolores Ríos y Valles- Valles:** Apoyo en revisión bibliográfica, interpretación y diagnóstico Inmuno–histopatológico.
- **Dr. Abelardo A. Rodríguez-Reyes:** Interpretación y diagnóstico inmuno-histopatológico
- **Dra. Ivette Hernández-Ayuso:** Interpretación y diagnóstico inmuno-histopatológico
- **Dra. Nallely Ramos –Betancourt:** Diseño del protocolo y análisis estadístico.

1.6. **Coordinador del estudio:** Dr. Abelardo A. Rodríguez Reyes/ Servicio Patología

1.7. **Departamentos participantes:**

- Servicio de Patología de la APEC
- Servicio de Córnea y superficie ocular de la APEC

1.8. **Instituciones participantes:**

- APEC

## 2. Marco teórico

2.1. **Síntesis del proyecto:**

Se procesarán marcadores Ki-67, p16 y p53 marcadores que se usan para ver proliferación celular y pronóstico de malignidad en queratoacantomas de conjuntiva

### **Antecedentes.**

Los tumores de superficie ocular se dividen en dos grandes grupos en benignos y malignos, sobre los tumores benignos los queratoacantomas son una lesión frecuente en piel, pero poco frecuente en mucosa y conjuntiva con menos de una docena de casos reportados de queratoacantoma en conjuntiva en la literatura desde Freeman en 1961<sup>1</sup> se caracteriza por un crecimiento rápido de uno a dos meses, en forma nodular con cráter central y queratina en su superficie que aparece en zonas expuestas a luz ultravioleta, tiene a involucionar de 8 meses a 2 años dejando cicatriz,<sup>3-7</sup> se han reportado casos de lesiones con características de queratoacantomas con comportamiento maligno e invasión intraocular.<sup>2</sup> Del grupo de tumores malignos los más frecuente son los provenientes de estirpe epitelial con un amplio rango desde lesiones premalignas como queratosis actínica, displasias (neoplasia intraepitelial- NIC) hasta llegar al carcinoma invasor

(compromiso de membrana basal), generalmente su localización es perilimbal aunque pueden abarcar cualquier localización de la superficie ocular son de aspecto gelatinosas, elevadas, con vaso nutricio, de crecimiento lento. Pueden tener un aspecto papilomatoso o cambios leucopláquicos y cuando involucran córnea, son lesiones grisáceas, con márgenes digitiformes e irregulares, y pueden presentar cualquier grado de vascularización.<sup>10-12</sup>

**Epidemiología:** no se cuenta con datos estadísticos sobre queratoacantomas, solo hay reportes de casos en la literatura mientras que la epidemiología de las neoplasias epiteliales de superficie ocular (NESO) es variable en países desarrollados y los que están en vías de desarrollo, también se relaciona a países con mayor exposición actínica con una prevalencia de 2 casos/ 100,000 personas año en personas de 60-70 años y de piel clara, los casos reportados en pacientes jóvenes se han relacionado a un estado inmunocomprometido.<sup>13</sup>

**Diagnóstico:** el estudio histopatológico sigue siendo el gold estándar, aunque con tinciones de rutina: hematoxilina y eosina (H&E) y ácido peryódico de Schiff (PAS) es difícil diferenciar entre queratoacantoma y neoplasias escamosas, y al ser ambas de estirpe epitelial no hay un marcador inmunohistoquímico (IHQ) que los pueda diferenciar, los Ki67, p16, p53 nos podría aportar información diagnóstica y pronóstica.

### **p16, p53 y Ki-67**

La progresión del tumor resulta de la acumulación de múltiples mutaciones tanto en genes supresores de tumor como en oncogenes. Los genes supresores de tumor y sus proteínas juegan un papel importante en la prevención del crecimiento de tumores al regular negativamente el crecimiento celular; p53 es el prototipo de gen supresor de tumor. Consiste en 11 exones y se localiza en el cromosoma 17p13. Una mutación de p53

lleva a disminución en la expresión de la proteína Bcl-2, que es una proteína de membrana necesaria para la longevidad celular y facilitar un sistema inmune saludable.<sup>15</sup> Se ha encontrado positividad de p53 hasta en el 70% de los casos de NESO.<sup>10</sup>

La extensión de la proliferación celular es un indicador de agresión del tumor, y puede ser medido inmunohistoquímicamente por el índice de MIB-1. MIB-1 es un anticuerpo para el antígeno de Ki67 en el núcleo de las células neoplásicas. Este antígeno se expresa en las células durante las fases G1, S, G2 y M del ciclo celular y, por tanto, es un indicador de proliferación celular.<sup>15</sup>

El Virus del Papiloma Humano (VPH) ha sido implicado en la etiología de diversos carcinomas de células escamosas (cervico-uterino, colorectal, laríngeo, esofágico, vesical). En las NESO se ha reportado una prevalencia entre 33 hasta 100% de los casos. Se ha observado un incremento en la expresión de p16 en lesiones escamosas asociadas a VPH, y su grado de expresión y tinción en la inmunohistoquímica correlaciona con el grado de displasia, siendo intensa en las lesiones de alto grado, con un patrón difuso tanto nuclear como citoplásmico. La expresión aumentada de p16 es dada por la neutralización de proteínas supresoras de tumor p53 y pRb por los oncogenes E6 y E7 de las células infectadas con VPH. Los subtipos de VPH de bajo riesgo suelen mostrar menor expresión de p16 debido a que producen oncogenes E6 y E7 con menor habilidad para neutralizar a los supresores tumorales endógenos. Por tanto, la expresión de p16 es comúnmente empleada como un marcador de infección por los subtipos de VPH de alto riesgo.<sup>1</sup>

### **3 Justificación.**

Existen escasos reportes en la literatura del diagnóstico y tratamiento del queratoacantoma de la conjuntiva, a pesar de ser catalogada como una



entidad benigna se han reportado algunos casos con comportamiento maligno con invasión intraocular que se confunde con carcinomas escamoso<sup>2</sup>, el propósito de este estudio es aportar información mediante marcadores inmunohistoquímicos Ki-67, p16 y p53 para la diferenciación de estas dos entidades.

#### **4 Planteamiento del problema.**

¿Los queratocantomas de conjuntiva expresarán marcadores de inmunohistoquímica Ki-67, p16 y p53?

#### **5 Objetivos**

##### **5.1 Principal**

Describir la expresión inmunohistoquímica de Ki-67, p16 y p53 en queratoacantomas de conjuntiva

##### **5.2 Secundarios**

- Relacionar el tamaño de la lesión con los niveles de expresión de los marcadores de proliferación celular
- Describir datos demográficos sobre queratoacantomas de conjuntiva

#### **6 Hipótesis.**

**6.1 General:** Los queratoacantomas de conjuntiva presentarán expresión positiva de los marcadores inmunohistoquímicos de proliferación celular Ki67, p16 y p53

##### **6.2 Específicas:**

- Los marcadores inmunohistoquímicos proliferación celular (Ki-67, p16 y p53) tendrá una expresión baja menor a 20% en queratoacantoma de conjuntiva
- A una mayor expresión de los marcadores de proliferación celular se encontrará mayor tamaño de la lesión

## **7 Diseño del estudio.**

- Transversal
- Observacional

## **8 Metodología**

7.1 Lugar y duración. Asociación para Evitar la Ceguera en México. Fecha probable de inicio 1 de enero de 2017 a agosto 2017

7.2 Población. Muestras histopatológicas con diagnóstico de queratoacantoma de conjuntiva del servicio de patología de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.

7.3 Unidad de observación: Ojos (conjuntiva)

7.4 Universo: Muestras histopatológicas con diagnóstico de queratoacantoma de conjuntiva del servicio de patología de la Asociación para Evitar la Ceguera en México

7.5 Método de muestreo: Reclutamiento consecutivo.

7.6 Obtención de la población: Se utilizaran las muestras histopatológicas del servicio de Patología de la APEC con diagnóstico de queratoacantoma de conjuntiva

## **8 Criterios de inclusión.**

- Muestra histopatológica con diagnóstico de queratoacantoma de conjuntiva del servicio de patología de APEC

## **9 Criterios de exclusión.**

- Muestras de conjuntiva con diagnóstico no concluyente a diagnóstico de queratoacantoma de conjuntiva del servicio de patología APEC

## 10 Variables en estudio.

10.1 Variable principal de desenlace: Porcentaje de expresión de marcadores de proliferación celular Ki67, p16 y p53 en queratoacantomas de conjuntiva

10.2 Variables Dependientes o de efecto: Diagnóstico, Tiempo de evolución, localización, tamaño de la lesión, marcadores de proliferación celular.

10.3 Variables Independientes: Edad, Sexo.

10.4 Unidades de Medición de la variable: Expresión de los marcadores medido en porcentaje

10.5 Instrumento de Medición: Microscopio de luz

10.6 Momento de la medición: Una sola vez (Maniobra)

### VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLE	INDICADORES	CLASIFICACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	OPERALIZACION DE LAS VARIABLES
<b>Sexo</b>	Caracteres sexuales primarios	Categórica	Nominal (Dicotómica)	1=Femenino 2= Masculino
<b>Edad</b>	Años de vida cumplidos	Cuantitativa	Discreta	0 a 100 años
<b>Diagnóstico</b>	Diagnóstico histopatológico	Categórica	Nominal (Politómica)	1= Queratoacatoma
<b>Tiempo de evolución</b>	Número de días transcurridos de la aparición de la lesión hasta el	Cuantitativa	Discreta	0 a infinito

	momento de la resección quirúrgica			
<b>Localización</b>	Localización anatómica de la lesión	Categórica	Nominal (Politómica)	1= Nasal 2= Temporal
<b>Tamaño de la lesión</b>	Dimensión anatómica de la lesión medida en milímetros	Cuantitativa	Continua (decimales)	Medición en mm 0 a infinito
<b>Marcadores de proliferación celular</b> <b>Inmunohistoquímica</b>	Proteína <b>Ki67</b> (Proporción de proliferación de células observadas mediante su tinción bajo el microscopio)	Cuantitativa	Discreta	Definida en porcentaje 0-100%
	Proteína <b>P16</b> (Expresión positiva nuclear y citoplasmática en patrón de banda, basal y suprabasal)	Categorica	Nominal	1 = Positivo 2= Negativo
	Proteína <b>P53</b> (Índice de expresión mediante su tinción observado bajo microscopio)	Cuantitativa	Discreta	Definida en porcentaje 0-100%

## **11 Tamaño de la muestra.**

Por ser el queratoacantoma en conjuntiva una entidad rara, con menos de una docena de casos reportados en la literatura médica, no se puede saber la frecuencia en la población, sin embargo se incluirán 30 casos que sería la serie más grande reportada de queratoacantomas de conjuntiva.

### **11.1 Método.**

#### **11.1.1 Aleatorización:**

Los pacientes del estudio serán incluidos por muestreo consecutivo

## **12 Procedimientos durante el estudio:**

**12.1 Visitas:** No se requiere la visita médica del paciente ya que se tomarán para su estudio las muestras histopatológicas ya existentes en el servicio de patología de la APEC

**12.2. Revisión de expedientes:** Se hará una revisión de expedientes para la obtención de datos referentes a edad y sexo así como del resultado histopatológico para el diagnóstico, tamaño, localización y tiempo de evolución de la patología.

**12.3 Procesamiento de las muestras histopatológicas:** las muestras son procesadas con la siguiente metodología: deshidratación, aclaramiento e infiltración, por medio de un esquema corto (1. Enjuagar en agua corriente 2. Alcohol al 96%, 3 cambios de 15 a 20 minutos c/u 3. Alcohol absoluto, 3 cambios de 15 minutos c/u 4. Partes iguales de alcohol absoluto y xileno 15min. 5. Xileno, 2 cambios 15min. c/u. 6. Parafina, 3 cambios 15min. c/u. 7. Parafina, al vacío de 15 a 20 min. 8. Inclusión; tiempo total de procesamiento: 3-4horas). Después de su

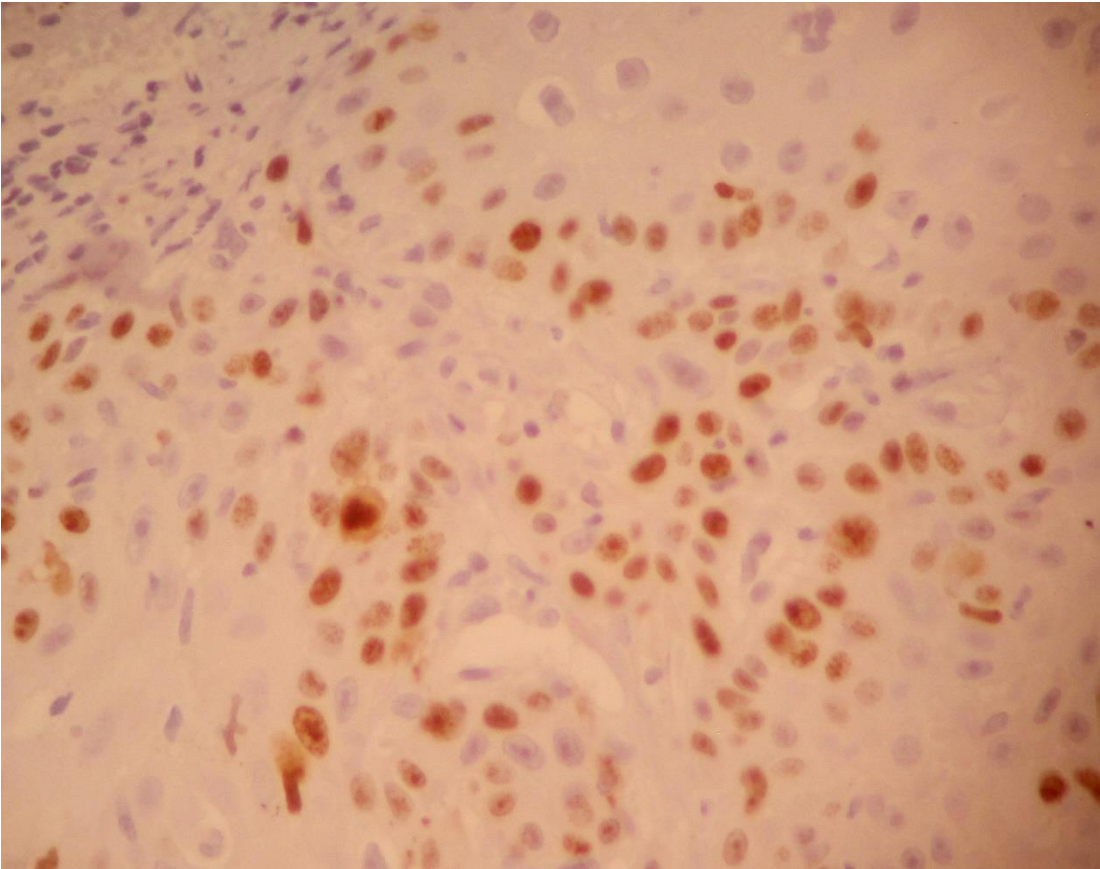
inclusión en parafina, se realizó microtomía con un grosor de 3 micras, dado que es un tejido altamente celular. Las cintas se colocaron en baño de flotación con agua corriente, se separaron individualmente y se colocaron en láminas limpias y previamente marcadas. Las láminas se escurrieron verticalmente de 30 a 45 minutos y se colocaron acostadas a una temperatura de 60°C, donde permanecieron hasta la mañana siguiente. A las laminillas obtenidas se les realizó tinción con Hematoxilina-Eosina tradicional, las cuales serán revisadas y clasificadas por dos patólogos oculares

**Inmunohistoquímica:** Los anticuerpos específicos se colocarán sobre el tejido y serán calentados durante 4 minutos. Posterior a ello se introducen las laminillas con el tejido montado en el equipo Ventana Benchmark Ultra para realizar la técnica de inmunohistoquímica de forma automatizada. Los anticuerpos utilizados, la casa comercial, la clona y la dilución serán los siguientes: p16 (Biocare, monoclonal, dilución 1:200), p53 (BioSystem, clona DO7, dilución 1:100) y Ki67 (Biocare, clona SP6, dilución 1:100).

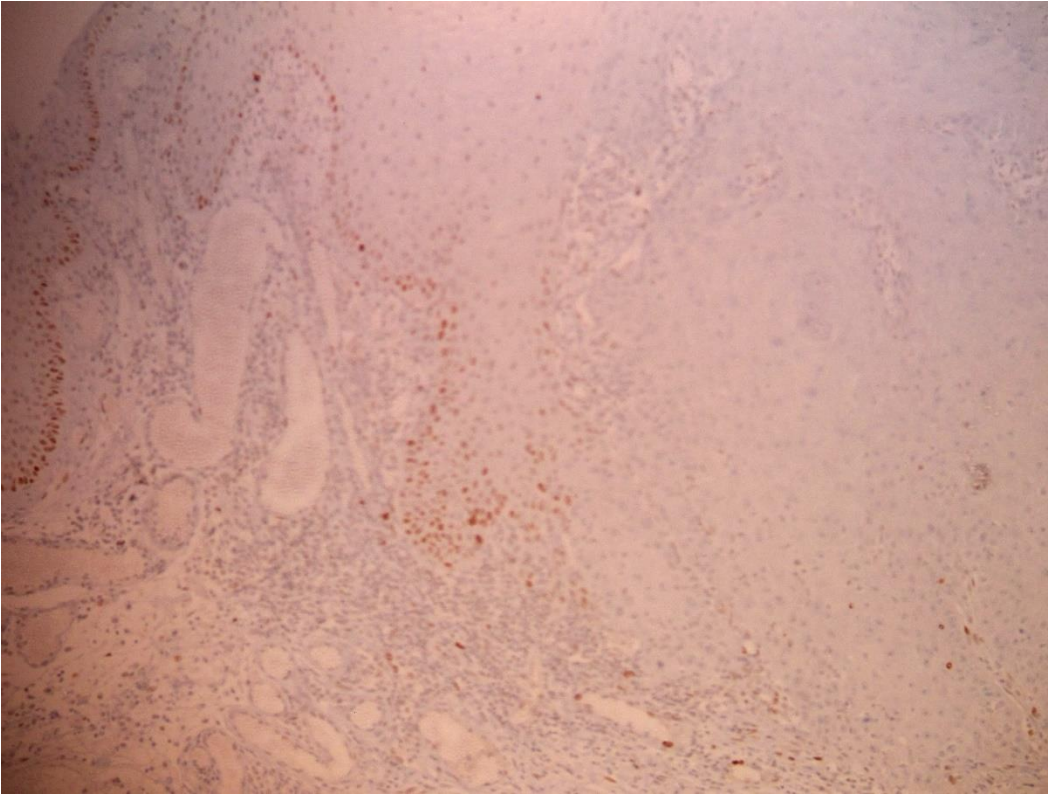
**12.4 Evaluación de los resultados:** La interpretación de los marcadores se llevará a cabo de la siguiente forma: para p53 y ki67 se evaluarán contando 10 campos de 40X contando en porcentaje de 0 a 100% el número de células positivas para la tinción, la tinción considerada como positiva es nuclear para ambos marcadores. Para p16 la tinción considerada como positiva debe ser tanto nuclear como citoplásmica, y deberá tener expresión en capas suprabasales y en patrón de “barrar” (>10 células continuas) así como su intensidad (leve, moderado e intenso) en el mismo número de campos de alto poder.

La evaluación será hecha por 2 patólogos con alta especialidad en patología ocular y un patólogo con alta especialidad en inmunohistoquímica y Oncopatología

**Ejemplo:**

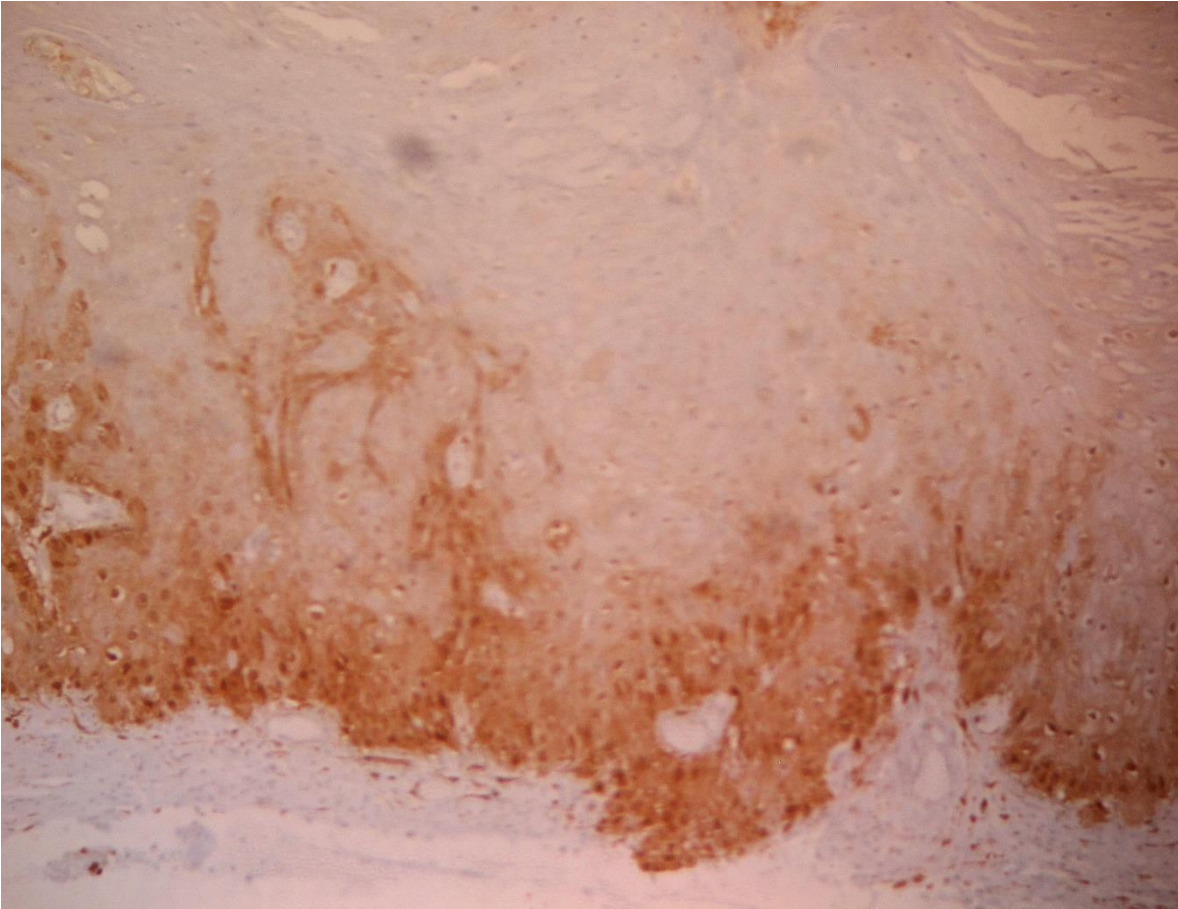


**Fotomicrografía:** Expresión de Ki-67 en un “hot spot” se observa expresión nuclear tanto en capa basal como suprabasal (X40)



**Fotomicrografía:** Expresión nuclear de p53 en capas basal, con tinción positiva en nuclear (X10)





**Fotomicrografía.** Expresión de p16 en la periferia basal y capas suprabasales. Y tinción positiva tanto nuclear como citoplasmática (x10)

**12.2.4 Recolección y análisis de datos:** Se realizara mediante el programa SPSS versión 22.

**13 Aspectos éticos** El protocolo fue sometido a revisión y aprobado por parte del Comité de Investigación de la Asociación para Evitar la Ceguera en México. La investigación corresponde a una **investigación sin riesgo** para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de nuestro país (CAPITULO I / TITULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos).

## 14 Organización

### 14.1 Recursos

14.1.1 Recursos humanos. Médico investigador principal, Médicos y personal asistente del servicio de patología

14.1.2 Recursos Materiales. Muestras histopatológicas de tumores de conjuntiva, microscopio de luz, tinciones hematoxilina-eosina y reactivos de inmunohistoquímica.

## 15 Cronograma de actividades

<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>				
	<b>Enero 2017</b>	<b>Febrero a Junio 2017</b>	<b>Julio 2017 a junio 2018</b>	<b>Julio 2018</b>
<b>Presentación de protocolo</b>	<b>X</b>			
<b>Recolección de pacientes</b>		<b>X</b>		
<b>Elaboración de base de datos</b>			<b>X</b>	
<b>Análisis de información</b>			<b>X</b>	
<b>Reporte final</b>				<b>X</b>

<b>Presentación de trabajo final</b>				<b>X</b>
--------------------------------------	--	--	--	----------

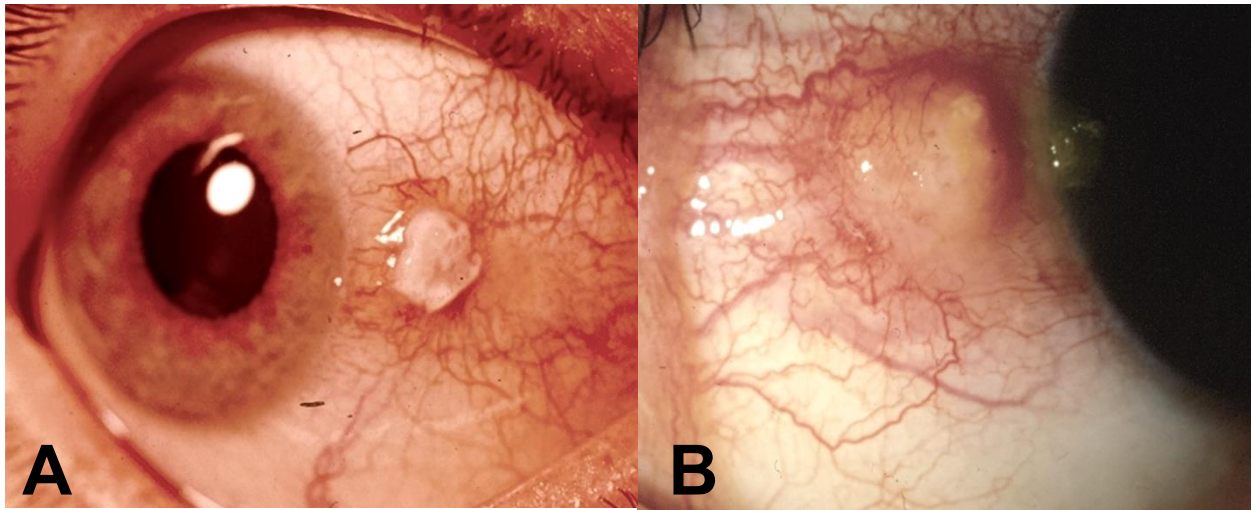
## 16 Resultados

Se revaloró por dos 2 patólogos con alta especialidad en patología ocular y se confirmó el diagnóstico de queratoacantoma de conjuntiva en 29 casos de 2,222 biopsias de conjuntiva del servicio de patología en un periodo de 13 años.

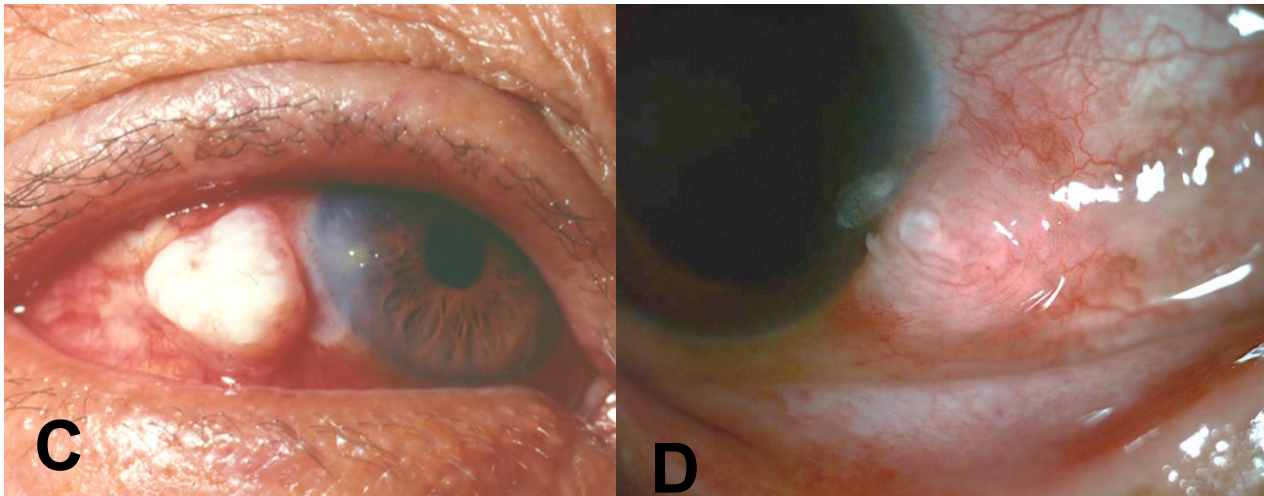
La edad promedio de los pacientes fue 45.4 (SD 17.8, 23-83) años, 56% de género masculino, la evolución promedio de los síntomas fue 1.5 (1-8) meses, el diagnóstico clínico más frecuente fue granuloma piógeno, seguido de queratoacantomas, en 7 casos se pensó en una lesión maligna de superficie ocular: carcinoma epidermoide y neoplasia intraepitelial de la conjuntiva tabla 1

**Tabla 1**

<b>Diagnóstico clínico</b>	<b>Total de casos</b>
Granuloma Piógeno	7
Queratoacantoma	6
Carcinoma epidermoide	5
Neoplasia intraepitelial de conjuntiva	2
Pterigión	2
Papiloma	1
Amiloide	1
Hiperplasia pseudoepiteliomatosa	1
Diagnostico inespecífico	5
	30



**Fotografía A, B:** Fotografía clínica de dos casos diferentes de queratoacantoma



**Fotografía C, D:** Fotografía clínica de dos casos diferentes de queratoacantoma

En antecedentes personales patológicos no se encontró alguna relación directa con queratoacantoma solo 8 pacientes tenían algún antecedente patológico

### Antecedente personales patológicos

- Exposición rayos UV por profesión, resina dentales.
- Trauma penetrante
- Pseudofaquéa ambos ojos / Diabetes mellitus tipo 2
- Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia
- Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión
- Trauma hace 7 meses en misma localización
- Resección de Pterigión 5 meses previo
- Pinguécula en la localización de queratoacantoma

No se reportó ninguna recurrencia hasta el primer año en 12 casos que se tenía seguimiento en expediente

El volumen de la lesión medido en las piezas histológicas fue de 45mm (SD 17, 38-53mm) y el índice de proliferación de Ki-67 no se relacionó al volumen de la lesión ( $r = -0.14$ ,  $p = 0.5$ ) Tabla 3

La expresión de Ki-67 fue 5.5 (5.2, 2.9-7.2) de p53 25 (26, 14-36) p16 fue positivo en 9 (39%) casos. Tabla 2

**Tabla 2**

# caso	Ki 67 % de expresión	p53 % de expresión	Patrón de expresión de p53	p16
1	5	18	Basal	Negativo
2	10	90	Basal	Positivo
3	1	8	Basal	Negativo
4	1	17.5	Difuso	Negativo
5	5	45	Basal y suprabasal	Negativo
6	1	30	Basal	Positivo
7	5	10.8	Basal	Positivo
8	10	17.5	Basal y suprabasal	Negativo

<b>9</b>	11	11.8	Basal	Negativo
<b>10</b>	10.5	57.5	Basal y suprabasal	Positivo
<b>11</b>	13.5	3	Basal y suprabasal	Negativo
<b>12</b>	16	4.6	basal	Positivo
<b>13</b>	19.5	57	Basal y suprabasal	Negativo
<b>14</b>	11.5	19	Basal	Positivo
<b>15</b>	7.3	8.3	Basal	Negativo
<b>16</b>	12	5.7	Basal	Negativo
<b>17</b>	16.5	20	Difuso	Negativo
<b>18</b>	3.8	19	Basal y suprabasal	Positivo
<b>19</b>	2.1	17	Basal	Negativo
<b>20</b>	6.5	15.5	Basal	Negativo
<b>21</b>	3.8	7.5	Basal	Positivo
<b>22</b>	2.1	17	Basal	Positivo
<b>23</b>	no valorable	9.3	Basal	Negativo
<b>24</b>	29.5	1	Basal y suprabasal	Positivo
<b>25</b>	7.2	14.7	Basal	Negativo
<b>26</b>	5	35	Basal	Negativo
<b>27</b>	2	7.1	Basal	Negativo
<b>28</b>	1	5.5	Basal	Negativo
<b>29</b>	2	2	Basal	

**Tabla 3**

	<b>Mean (SD, IC95%)</b>
<b>Age (years)</b>	45 (17, 38-53)
<b>KI-67 (%)</b>	5 (5.2, 2.9-7.2)
<b>P53 (%)</b>	25 (26, 14-36)
<b>Volume (mm)</b>	45 (17, 38-53)

## 17 Discusión

El queratoacantoma en piel es un diagnóstico debatido siendo para algunos dermatopatólogos<sup>17,18,19</sup> un carcinoma epidermoide bien diferenciado y otros que defienden que es otra entidad que es una lesión benigna con regresión espontánea pero escasos reportes de malignización o de siempre tratarse de un carcinoma escamoso con características similares a queratoacantoma<sup>2</sup>, clínicamente el diagnóstico de queratoacantoma es difícil o no sospechado por su baja frecuencia como en este estudio que menos de la mitad de los casos se diagnosticó clínicamente. Histopatológicamente igualmente es un reto para el patólogo, la inmunohistoquímica podría ayudar pero no hay un anticuerpo específico que diferencia estas dos patologías ya que ambas proviene de una misma estirpe: epitelial, por eso es necesario estudiar el patrón de expresión de estas lesiones y este es el primer estudio de queratoacantomas de conjuntiva.

Para nosotros es importante mantener estas dos entidades separadas ya que en el contexto de lesiones en la piel es más fácil realizar una biopsia escisional y estudiarla ya que las complicaciones son menores, en comparación a una biopsia ocular donde es difícil por las mismas dimensiones dejar bordes libres sobretodo reseca la lesión en su espesor completo y el defecto se debe recubrir con algún injerto (membrana amniótica) y las complicaciones van desde dellen postquirúrgico, perforación intraocular, simbléfaron.

El tratamiento igualmente variaría si se considera el queratoacantoma dentro del grupo de neoplasia escamosa de superficie ocular (NESO) y pasaría el tratamiento de ser únicamente vigilancia estrecha a terapia con antimetabolitos / citotóxicos como: mitomicina C, 5-fluracilo o interferón alfa 2-B con sus respectivos efectos adversos como: deficiencia de células de limbo, erosiones corneales superficiales, estenosis de puntos lagrimales, síndrome “Flu – like”

## **18 Conclusiones**

Este estudio se recolecto 29 casos, la serie más grande de queratoacantomas sin embargo es pequeña para análisis estadístico, se necesita continuar con más estudios para obtener una mayor base y se pueda comparar con su diagnóstico diferencia carcinoma epidermoide



## Referencias

1. Freeman RG, Cloud TM, Knox JM. Keratoacanthoma of the conjunctiva. Arch Ophthalmol 1961; 65: 817–819.
2. Hans E. Grossniklaus y cols, “ Invasive conjunctival tumor with keratoacanthoma features”, American Journal of Ophthalmology, June 1990.
3. Coupland SE, Heimann H, Kellner U, Bornfeld N, Foerster MH, Lee WR. Keratoacanthoma of the bulbar conjunctiva. Br J Ophthalmol 1998; 82(5): 586.
4. Kaori Kifuku y cols. “Conjunctival Keratoacanthoma in an Asian”, Arch Ophthalmol, Jan 2003, vol 121.
5. EH Hughes et al, “Keratoacanthoma of conjunctiva” Eye Journal, 2003, 17, 781-782
6. Rodriguez Feijoo y cols. “Queratoacantoma conjuntival. Diagnóstico, tratamiento y control mediante citología de impresión conjuntival”, Archivos de la sociedad española de oftalmología, Elsevier, 2012; 8(3)82-85.
7. Latif M. Hamed et al, “Keratoacanthoma of the limbus”, Ophthalmic Surgery, April 1988, Vol 19 (4).
8. Isabela C. Watanabe y cols. “Keratoacanthoma and Keratoacanthoma-like Squamous Cell Carcinoma: similar morphology but different pathogenesis”, Medicine Journal, 2015, Vol 94,23.
9. W Tulvanata et al, “Risk factors for conjunctival squamous cell neoplasia: a matched case-control study”, Br J Ophthalmology 2003; 87:396-398.
10. Gichuhi S, Ohnuma S, Sagoo MS, Burton MJ. Pathophysiology of ocular surface squamous neoplasia. Exp Eye Res. 2014;129:172-182
11. Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. Surv Ophthalmol. 1995;39(6):429-450
12. McClellan AJ, McClellan AL, Pezon CF, Karp CL, Feuer W, Galor A. Epidemiology of Ocular Surface Squamous Neoplasia in a Veterans Affairs Population. Cornea. 2013;32(10):1354-1358
13. SAORNIL MA, et al. tumores de la conjuntiva ARCH SOC ESP OFTALMOL 2009; 84: 7-22

14. Claudia Auw- Haedrich y cols. "Expression of p16 in conjuntival intraepithelial neoplasia does not correlate with HPV-Infection", *The open Ophthalmology Journal*, 2008, 2, 48-56.
15. Mahomed A, Chetty R. Human Immunodeficiency Virus Infection, Bcl-2, p53 protein, and Ki-67 Analysis in Ocular Surface Squamous Neoplasia. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:554-558
16. Kobalka PJ, Abboud JP, Liao X, et al. p16INK4A expression is frequently increased in periorbital and ocular squamous lesions. *Diagnostic Pathology* 2015;10:175.
17. Bedir R, Güçer H, Şehitoğlu İ, Yurdakul C, Bağcı P, Üstüner P. The Role of p16, p21, p27, p53 and Ki-67 expression in the differential diagnosis of cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas: An immunohistochemical study. *Balkan Med J* 2016;33:121-7
18. Watanabe IC, Magalhães RF, de Moraes AM, et al. Keratoacanthoma and Keratoacanthoma-Like Squamous Cell Carcinoma: Similar Morphology but Different Pathogenesis. *Lucarelli. G, ed. Medicine*. 2015;94(23):e934.
19. Leblebici C, Pasaoglu E, Kelten C, Darakci S, Dursun N. Cytokeratin 17 and Ki-67: Immunohistochemical markers for the differential diagnosis of keratoacanthoma and squamous cell carcinoma. *Oncology Letters*. 2017;13(4):2539-2548.
20. Oellers P, Karp CL, Shah RR, Winnick M, Matthews J, Dubovy S. Conjunctival keratoacanthoma *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb; 98(2):275-6, 285. Epub 2013 Nov 28.