



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ I.A.P.
DEPARTAMENTO DE ÓRBITA, PÁRPADOS Y VÍAS LAGRIMALES

**“CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICA DE CARCINOMA
EPIDERMOIDE DE LA CONJUNTIVA”**

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA (OFTALMOLOGÍA)

P R E S E N T A:

DRA. MARÍA ALEJANDRA GUERRERO JIMÉNEZ

ASESORES: DR. HUMBERTO LÓPEZ GARCÍA
DRA. GPE. MIRIAM TEJEDA ROJAS

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

FEBRERO, 2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA

*A mis **padres**, que siempre han estado a mi lado,
y con su amor y apoyo me motivan día a día
para alcanzar mis metas.*

*A mi **abuelita María**, por compartir conmigo
su tiempo y sus experiencias en la vida
que me han enseñado a ser mejor persona.*

*A mi **tío Alfonso**, quien, a pesar de la distancia,
siempre se ha empeñado en estar presente
y demostrarme su apoyo incondicional.*

AGRADECIMIENTOS

Gracias a DIOS por permitirme llegar a este momento en que veo consumadas varias de mis expectativas...

Gracias por darme una familia unida, que me ha apoyado siempre y ha depositado su confianza en mí...

Gracias, porque tengo un grupo de amigos sinceros con quienes puedo contar...

Gracias, principalmente, por la oportunidad que me ha brindado la vida de encontrar maestros a quienes les debo gran parte de lo que he logrado...

SER MÉDICO.

Gracias a todos y cada uno de los que han sido parte importante en mi vida, por compartir conmigo sus alegrías y sus tristezas, sus triunfos y sus fracasos, y en especial: a mi hermano José Ramón; a mi tía Rosa; a mis primos Mauricio, Griselda, Marisela, Jérica, Alfonso y Lucía; y a mis amigas Loly, Cristina, Tere, Gabriela, Alejandra y Bethania, por brindarme su amistad incondicional.

ÍNDICE

	No. de página
Introducción	5
Planteamiento del problema	10
Hipótesis	10
Justificación	11
Objetivos	12
Material y Métodos	13
Resultados	14
Discusión	23
Conclusiones	26
Referencias bibliográficas	27
Bibliografía	28

CORRELACIÓN CLÍNICO-HISTOPATOLÓGICA DE CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE LA CONJUNTIVA

INTRODUCCIÓN

La **NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE LA CONJUNTIVA**, incluyendo la *displasia* y el *carcinoma in situ*, es relativamente una patología común en la práctica clínica oftalmológica, y representa aproximadamente un tercio de todas las lesiones epiteliales adquiridas de la conjuntiva que se resecan quirúrgicamente¹. La displasia es progresiva, de moderada a severa, hasta evolucionar al carcinoma in situ. Tanto la displasia como el carcinoma in situ son lesiones precursoras del **carcinoma invasivo de células escamosas**², el tumor primario maligno de conjuntiva más frecuente^{1,3,4}, pero que tiene un bajo grado de malignidad, con solo nueve casos de muerte relacionados con ésta, reportados en la literatura. La mayoría de las displasias no evolucionan a carcinoma de células escamosas, ya que son resecaadas en su totalidad, y otras, del 30 al 45% en las que se realiza escisión incompleta, involucionan espontáneamente⁵. Sólo un pequeño porcentaje de las lesiones que se resecan en su totalidad muestran recurrencia⁶. En la literatura se reporta un caso de una neoplasia intraepitelial conjuntival que tuvo regresión espontánea. Es posible que la inmunidad de huésped y la respuesta inflamatoria representen un papel importante en la regresión de este tipo de neoplasia, especialmente porque se ha observado su relación con el *virus del papiloma humano*, así como la asociación con el *virus de inmunodeficiencia humana* cuando se presenta en pacientes jóvenes, quienes

resultan propensos a desarrollar esta neoplasia¹. Otro factor de riesgo con el que se ha relacionado es la exposición a la luz ultravioleta⁴.

Existen dos variantes principales de la neoplasia intraepitelial conjuntival. Una es la forma **actínica**. Esta lesión se presenta en el limbo a nivel de la hendidura interpalpebral, y es más frecuente en el sexo masculino de la sexta a la séptima décadas de la vida. Las características de este tipo de lesión son la elastosis solar por debajo de la *substantia propria*, y se asocian a pingüécula o pterigión. Suele tratarse con escisión quirúrgica, a pesar de que las células displásicas se extienden hacia la córnea y no se resecan completamente, pero se detecta un alto porcentaje de curación a pesar de que técnicamente no se haga escisión completa¹.

La segunda variante clínico-patológica es la **neoplasia intraepitelial difusa**. Esta variante, menos común que la forma actínica, representa un reto clínico mayor que el anterior, ya que los pacientes muestran involucro difuso de la conjuntiva bulbar y palpebral, que suele manifestarse como un "síndrome enmascarado" de blefaroconjuntivitis crónica unilateral e incluso, algunas veces, los pacientes con este tipo de variante pueden cursar con simbléfaron¹.

La forma difusa de esta neoplasia resulta difícil de tratar ya que no muestra límites o bordes bien definidos que permitan distinguir el tejido involucrado del que no lo está, por lo que los pacientes suelen presentar recurrencias y requieren múltiples intervenciones quirúrgicas. Por este motivo, se han empleado varios

tratamientos adyuvantes como la radioterapia, incluyendo el estroncio-90 y radiación gamma, pero tienen complicaciones serias como ojo seco, catarata, telangiectasias, cicatrización, úlcera escleral o daño corneal, y se asocia con un 2% a 47% de recurrencia¹. La crioterapia también se ha utilizado por su efecto térmico y posterior necrosis isquémica para destrucción de tejido alrededor de la lesión, sin embargo, también reporta varias complicaciones por congelamiento excesivo. Además, los metabolitos como el 5-fluoruracilo y la mitomicina C, se han aplicado a este tipo de lesiones conjuntivales⁶.

Existen algunas entidades clínicas, por cuyas características es necesario hacer diagnóstico diferencial con una neoplasia intraepitelial conjuntival. La pingüecula y el pterigión no son neoplasias, pero son degeneraciones actínicas del estroma y representan lesiones precursoras de la queratosis actínica. La **pingüecula** es una lesión localizada, gris-amarillenta, que forma una masa elevada cerca del limbo, ya sea en el sector nasal, temporal o ambos lados de la córnea en la porción interpalpebral de la conjuntiva bulbar. Su localización nasal es la más frecuente y, cuando esta degeneración se extiende del limbo hacia la córnea, se denomina **pterigión**. Ambas lesiones tienen una evolución lenta y progresiva, de varios años, y se presentan pocas veces en niños o adolescentes, pero son muy frecuentes en individuos que habitan climas cálidos y que se exponen importantemente a la luz solar².

Las características histopatológicas que muestran estas lesiones son una degeneración del estroma conjuntival con acúmulo de material amorfo, hialino

o con apariencia granular y tejido elástico anormal (*degeneración elastótica*) con degeneración de la colágena y aumento de los fibroblastos estromales.

La **queratosis actínica** se desarrolla lentamente en el epitelio del área interpalpebral sobre una pingüécula o un pterigión preexistentes, y se observa como una lesión tipo leucoplaquia elevada, circunscrita, que se distingue de una displasia, que es menos definida y más traslúcida. Histológicamente, las queratosis son placas demarcadas de epitelio acantótico con paraqueratosis y atipia celular sobre un estroma con degeneración elastótica⁸; puede cursar con pleomorfismo, disqueratosis y mitosis anormal, que lo confundan con las características de un carcinoma.

La **displasia** de la conjuntiva, que no debe usarse como sinónimo de atipia, se desarrolla en la región bulbar, pero a diferencia de la queratosis actínica, se presenta fuera de la zona interpalpebral y aparece como una lesión gelatinosa rodeada de conjuntiva normal. Su patogénesis se ha relacionado con la presencia del *virus del papiloma humano 16 y 18*, y el riesgo de desarrollar carcinoma es mayor que el de la queratosis actínica. Son lesiones con atipia celular, pero sin hiperqueratosis, y se pueden clasificar como leve, moderada y severa de acuerdo con el grado de atipia.

El **carcinoma in situ** representa la evolución maligna de las displasias, y se puede clasificar como una neoplasia intraepitelial que se mantiene confinada al epitelio y que pocas veces llega a ser invasiva. Puede presentarse en la

conjuntiva o en la córnea, pero su localización e inicio más frecuente es a nivel del limbo. Tiene una apariencia clínica opalescente, más que leucopláquica, que muestra una capa de queratinización microscópica. Se caracteriza histológicamente por acantosis con pérdida de la maduración celular y atipia celular que afecta el total del espesor del epitelio. Las células neoplásicas son largas y elongadas, orientadas hacia la lámina basal, con mínima paraqueratosis y mitosis en todas las capas.

La mayoría de los **carcinomas de células escamosas** de la conjuntiva derivan de la queratosis actínica del área interpalpebral de la conjuntiva limbal y crecen lentamente como una lesión exofítica, generalmente bien diferenciada, con apariencia de leucoplaquia. Pueden mostrar variación en cuanto a la vascularización e inflamación. Estas lesiones pueden invadir párpados, extenderse hacia el septum orbitario y la órbita. El grupo de edad más afectado son los ancianos. Histológicamente, la mayoría de los carcinomas de células escamosas son bien diferenciados, con crecimiento exofítico de células epiteliales atípicas. En los tumores avanzados, la *substantia propria* está inflamada e invadida por células atípicas. Existe una gran variación en cuanto al tamaño, configuración y grado de diferenciación de las células invasivas: hiperplásicas e hiper cromáticas, queratinizadas, colecciones concéntricas de células queratinizadas (perlas córneas), pérdida de la cohesividad celular y mitosis atípica⁸.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe correlación entre el diagnóstico clínico del carcinoma epidermoide de conjuntiva y su diagnóstico histopatológico?

HIPÓTESIS

- ❖ Sí existe correlación entre las características clínicas del carcinoma epidermoide de conjuntiva y su confirmación por estudio histopatológico.
- ❖ *Hipótesis nula:* No hay correlación entre el diagnóstico clínico y el histopatológico del carcinoma epidermoide de conjuntiva.

JUSTIFICACIÓN

El propósito de este estudio es correlacionar las características clínicas con el diagnóstico histopatológico de lesiones conjuntivales clasificadas como carcinoma epidermoide o neoplasia intraepitelial, y sus precursoras, debido a la posibilidad que tienen de diseminación y por la importancia que tiene el diagnóstico temprano para la resección completa de los bordes de la lesión.

OBJETIVOS

- Determinar en qué porcentaje se correlaciona el diagnóstico clínico con el diagnóstico histopatológico del carcinoma epidermoide de conjuntiva.
- Identificar los principales diagnósticos diferenciales del carcinoma epidermoide de conjuntiva.
- Conocer el grupo de edad y sexo más afectado por esta patología en la población de pacientes de esta Institución.
- Establecer las principales características clínicas y sintomatología de las lesiones conjuntivales sugerentes de carcinoma epidermoide.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyen en este estudio *retrospectivo, longitudinal y descriptivo* a todos los pacientes con diagnóstico clínico o histopatológico de carcinoma epidermoide de conjuntiva (neoplasia intraepitelial o carcinoma de Bowen), que fueron atendidos en la Fundación Hospital Oftalmológico “Nuestra Señora de la Luz” durante el periodo de enero de 1998 a julio 2002, a quienes se les realizó resección quirúrgica de la lesión conjuntival y estudio histopatológico de la misma. Se excluyeron pacientes que cursaran con carcinoma con invasión a párpados o a la órbita, y aquellos en lo que la muestra para estudio histopatológico fuera insuficiente, no permitiendo corroborar diagnóstico clínico.

Las **VARIABLES** que se analizaron son las siguientes:

- Edad.
- Sexo
- Ojo afectado
- Tiempo de evolución
- Síntomas
- Características clínicas de la lesión
- Diagnóstico clínico
- Características histopatológicas de la lesión
- Diagnóstico histopatológico
- Tipo de muestra.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 84 casos de pacientes con diagnóstico clínico sugestivo de carcinoma epidermoide de la conjuntiva, de los cuales se *excluyeron 13 pacientes* que no cumplieron con los criterios de inclusión: 5 casos que mostraron tumoración con invasión a la órbita y 3 con invasión a párpados; y 5 casos por no contar con muestra suficiente, con la que se corroborara el diagnóstico.

Se tomaron en cuenta para el estudio **71 casos**, siendo **41 pacientes** de sexo **masculino (57.7%)** y **30 pacientes** de sexo **femenino (42.3%)**. **(gráfica 1)**.

En cuanto a la zona de la conjuntiva más frecuentemente afectada se observó que fue en el *sector nasal* de la *conjuntiva bulbar* en un 43% comparado con un 33% en que se afectó el *sector temporal*; 20% mostró involucro de la córnea y sólo en 4% se afectó tanto la conjuntiva bulbar como la tarsal.

El ojo más afectado fue el *ojo izquierdo* en 59% de los casos (42 ojos) contra un 41% del *ojo derecho* (29 ojos). **(gráfica 2)**

El promedio de edad de los pacientes estudiados fue de **62 años**, con un rango de edad de 25 hasta 92 años.

El *tipo de muestra* que se realizó para la confirmación histopatológica del diagnóstico fue **biopsia escisional** en **48 casos** (67.6%), **citología** (frotis) en **18 casos** (25.3%) y **biopsia incisional** en **5 casos** (7.1%). (**gráfica 3**)

En lo que respecta a la correlación entre el diagnóstico clínico inicial de la lesión conjuntival y su diagnóstico histopatológico, se muestran los resultados obtenidos para cada tipo de muestra en las **tablas 1, 2 y 3**.

El porcentaje de certeza diagnóstica del total de las lesiones conjuntivales analizadas fue de **69.01%**, entre las lesiones que más se confundieron en el momento de realizar el diagnóstico clínico fueron **pterigión y papiloma**.

TABLA 1. BIOPSIAS ESCISIONALES

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	No. DE CASOS	%
Ca epidermoide	Ca epidermoide	32	66.%
Pterigión	Ca epidermoide	2	4.16%
Ca epidermoide	Pterigión	9	18.7%
Melanoma	Ca epidermoide pigmentado	2	4.16%
Leucoplaquia	Pterigión	1	2.08%
Papiloma	Ca epidermoide	1	2.08%
Ca epidermoide	Papiloma	1	2.08%
		48 casos	100%

TABLA 2. BIOPSIAS INCISIONALES

DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	No. DE CASOS	%
Ca epidermoide	Ca epidermoide	3	60%
Ca epidermoide	Hiperplasia	1	20%
Ca epidermoide	Melanoma	1	20%
		5 casos	100%

TABLA 3. CITOLOGÍAS

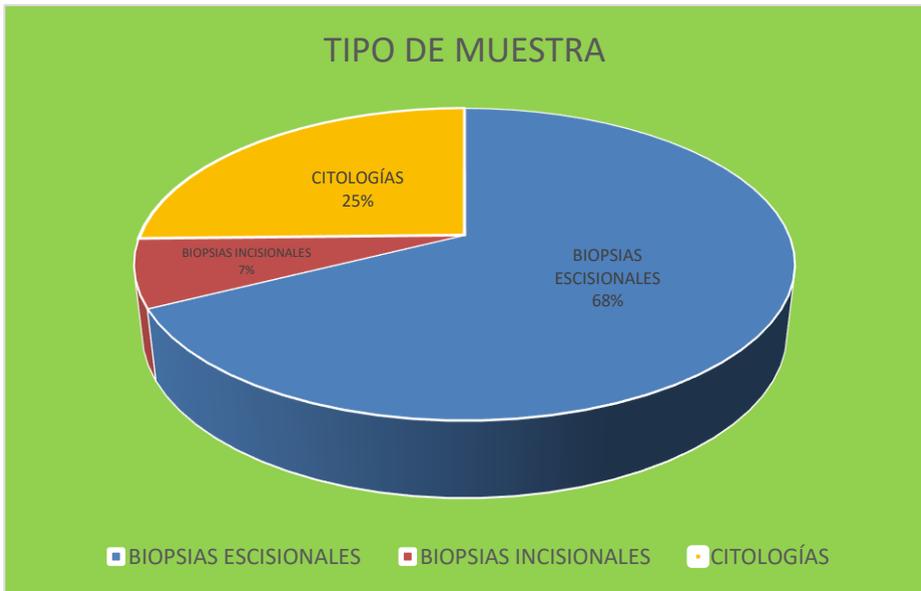
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO	No. DE CASOS	%
Ca epidermoide	Ca epidermoide	14	77.7%
Ca epidermoide	Proceso inflamatorio	2	11.1%
Ca epidermoide	Pterigión	1	5.6%
Pterigión	Ca epidermoide	1	5.6%
		18 casos	100%



GRÁFICA 1.



GRÁFICA 2.



GRÁFICA 3.



QUERATOSIS ACTÍNICA: Placa blanca bien circunscrita en región límbica nasal.



QUERATOSIS ACTÍNICA: Epitelio con acantosis y paraqueratosis, acompañado de degeneración elástica de la sustancia propia (hematoxilina-eosina).



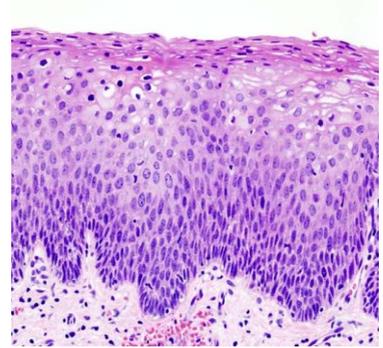
PTERIGIÓN: Lesión en forma triangular, con vascularización superficial que invade la córnea y ocluye el eje visual.



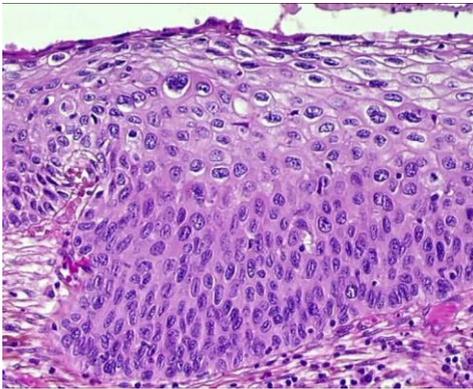
PINGÜÍCULA: Lesión plana de color amarillo claro en conjuntiva nasal.



CARCINOMA INTRAPAEPITELIAL: Membrana semitraslúcida corneconjuntival con vascularización superficial



CARCINOMA INTRAEPITELIAL: Transición abrupta entre epitelio sano y neoplasia intraepitelial conjuntival (hematoxilina-eosina).



CARCINOMA INTRAEPITELIAL: Epitelio engrosado con disposición celular irregular en todo su espesor e integridad de la membrana basal (hematoxilina-eosina).

DISCUSIÓN

Los cambios más tempranos que aparecen en las células epiteliales se denominan *displasia*. Esta alteración en el crecimiento celular incluye proliferación celular, así como una diferenciación desordenada. Varios de los cambios citológicos que se observan en las lesiones malignas son evidentes en una displasia epitelial y, pueden ser reversibles, siempre y cuando, se elimine el estímulo que puede estarlos propiciando. Este daño puede progresar a un *carcinoma in situ*, en donde se encuentran afectadas las capas celulares, con datos de malignidad, pero sin evidencia de invasión⁹.

Existe la necesidad de emplear un término para designar las neoplasias in situ del epitelio conjuntival y la córnea, sin tener en cuenta el grado de severidad. Se puede utilizar el término de **tumor intraepitelial de la conjuntiva** para referirse a lo que se denomina *epitelioma intraepitelial*, *neoplasia intraepitelial*, *carcinoma in situ* y *enfermedad de Bowen del ojo*¹⁰. Si el proceso displásico sobrepasa la membrana basal, entonces recibe el término de carcinoma de células escamosas. El tratamiento más común para la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva es la resección quirúrgica, de ahí que en la mayoría de los casos en los que se sospechaba carcinoma, de nuestros pacientes estudiados, se llevara a cabo una biopsia escisional, que además de resecar en su totalidad la lesión, permite la confirmación del diagnóstico clínico, por medio del análisis detallado de la muestra histológica. Se observó que en **41 casos** de los que se realizó biopsia escisional, con el diagnóstico clínico de envío de carcinoma epidermoide, se confirmó histológicamente en 32 casos, siendo el **66.6%** de

certeza diagnóstica; teniendo en cuenta que, este tipo de neoplasia progresa en un periodo de varios años, más de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento adecuado, sin embargo, se requiere un tiempo de seguimiento postoperatorio para confirmar que no exista recurrencia de la lesión y, con ello, evitar la invasión a órbita, e incluso, las metástasis o la muerte, aunque sólo hay nueve casos reportados⁵ de fallecimientos de pacientes que cursaron con este tipo de neoplasia que evolucionó hasta ese grado.

De las muestras de **citologías** y **biopsias incisionales**, el porcentaje de certeza diagnóstica fue de **77.7%** y **60%**, respectivamente, lo que concuerda con el resultado de las biopsias escisionales, lo que asegura que cualquier tipo de muestra que se realice es útil para el diagnóstico, pero no así para el tratamiento, ya que es importante reseca toda la lesión para evitar extensión de la misma, y esto sólo se consigue haciendo biopsias escisionales.

En cuanto a los factores de riesgo que se han relacionado con la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva, aunque no fue una variable tomada en cuenta en este estudio, se analizó que varios de los pacientes contaban con el antecedente de tener una exposición a las radiaciones solares, y que las lesiones que presentaron se desarrollaron en un periodo promedio de un año, con crecimiento lento pero progresivo, lo que confunde el diagnóstico clínico, con lesiones precursoras como pterigión o pingüécula; dentro del grupo de estudio se encontraron **10 casos (14%)** que se diagnosticaron como carcinoma, pero histológicamente se reportaron como pterigión.

Al igual que lo reportado en la literatura, en nuestro estudio el grupo de edad más afectado fue el de la *quinta y sexta décadas de la vida*, aunque el porcentaje de pacientes de séptima y octava décadas, fue significativo, teniendo en cuenta que estas lesiones son degenerativas, y pocas veces se presentan en gente joven, lo que se comprueba en este estudio. Así mismo, el sexo más afectado fue el **masculino** en un **57.7%**.

La sintomatología más frecuente referida por los pacientes fue la de sensación de cuerpo extraño, hiperemia e inflamación de la conjuntiva, lagrimeo y, en menos casos, visión borrosa; al parecer, estos síntomas no difieren de cualquier otra alteración o lesión en la conjuntiva que no sea maligna, por lo que no son datos significativos o decisivos para el diagnóstico.

De acuerdo con lo reportado en algunos estudios ^{6,7} la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva se ha relacionado con la presencia del virus de papiloma humano, y en esta serie de casos se reporta *un caso* con diagnóstico de **papiloma**, que resultó carcinoma, y un caso como probable carcinoma, que fue papiloma; sin embargo, no se considera significativo. De igual forma, sólo uno de nuestros pacientes de 38 años de edad, contaba con el diagnóstico previo de ser HIV (+), y según lo reportado en estudios publicados, la neoplasia intraepitelial de la conjuntiva que se presenta en pacientes jóvenes puede ser considerada como un posible marcador de este virus de inmunodeficiencia humana⁴.

CONCLUSIONES

En este estudio, se establece que existe un **69.01%** de certeza diagnóstica en las lesiones conjuntivales que clínicamente se reportan como neoplasias intraepiteliales o carcinoma epidermoide y se confirman histopatológicamente. El **29.5%** de las lesiones estudiadas fueron benignas, ya sea pterigión, papiloma o simplemente se reportaba como placa hiperqueratótica, con aspecto clínico de una leucoplaquia y con proceso inflamatorio; sólo un caso de las biopsias incisionales (**1.4%**), enviado como carcinoma epidermoide, resultó ser otro tipo de tumor maligno, **melanoma**.

El grupo etáreo más afectado es el de la quinta y sexta décadas de la vida, y el sexo masculino afectado con mayor frecuencia que el femenino.

No hubo diferencia significativa entre la sintomatología de las lesiones benignas y las malignas, así como tampoco en el tiempo de evolución.

El porcentaje de certeza diagnóstica obtenido en cada uno de los tres grupos de muestras estudiadas fue muy semejante, por lo que concluimos que para el diagnóstico histológico son igual de útiles, pero para el tratamiento definitivo de la lesión es mejor realizar biopsia escisional.

REFERENCIAS BIBLIGRÁFICAS

1. Grossniklaus, H.E.; Aaberg, T.: *Mitomycin C treatment of conjunctival intraepithelial neoplasia.*- Am J Ophthalmol 1997; 124: 381-383.
2. Clear, AS; Chirambo, MC; Hutt, SR.: *Solar keratosis, pterygium and squamous cell carcinoma of the conjunctiva in Malawi.*- Br J Ophthalmol 1979;63: 102-109.
3. Erie, JC; Campbell, J; Liesegang, TJ.: *Conjunctival and corneal intraepithelial and invasive neoplasia.*- Ophthalmology 1986; 93: 176-183.
4. Karp, CL; Scott, IU; Chang, TS; Pflugfelder, SC.: *Conjunctival intraepithelial Neoplasia. A possible marker for Human Immunodeficiency Virus Infection?.*- Arch Ophthalmol 1996; 114: 257-261.
5. Waring, G; Roth, A; Ekins, M.: *Clinical and pathologic description of 17 case of corneal intraepithelial neoplasia.*- AM J Ophthalmol 1984; 97: 547-559.
6. Heigle, T; Stulting, RD; Palay, DA.: *Treatment of recurrent conjunctival epithelial neoplasia with topical mitomycin C.*- Am J Ophthalmol 1997; 124: 397-401.
7. Lauer, SA; Malter, JS; Meier, R.: *Human Papilloma virus type 18 in conjunctival intraepithelial neoplasia.*- Am J Ophthalmol 1990; 110: 23-27.
8. Lee, G; Williams, G; Hirst, L; Green, AM.: *Risk factors in the development of ocular surface epithelial dysplasia.*- Ophthalmology 1994; 101: 360-364.
9. Karp, C; Moore, J; Rosa, R.: *Treatment of conjunctival and corneal intraepithelial neoplasia with topical interferon.*- Ophthalmology 2001; 108: 1093-1098.
10. Fraunfelder, FT; Wingfield, D.: *Management of intraepithelial conjunctival tumors and squamous cell carcinomas.*- Am J Ophthalmol 1983; 95: 359-363.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spencer, William. *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook*. 4a. ed. W.B. Saunders, 1966.
2. Zimmerman, Lorenz. *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook*. 2a. ed. W.B. Saunders, 1962.
3. Apple, David; Rabb, Maurice. *Ocular Pathology. Clinical Applications and Self-Assessment*. 4a ed. Editorial Mosby, 1991.
4. Shields, Jerry; Shields, Carol. *Atlas of Eyelid and Conjunctival Tumors*. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
5. Rodríguez, Abelardo. *Fascículos de enseñanza clinicopatológica. Conjuntiva y carúncula*.- Publicaciones oftalmológicas de la Asociación para Evitar Ceguera en México, I.A.P., Mayo, 2001.