

# Garcinoma espinocelular de conjuntiva com evolução para exenteração: relato de caso

## *Conjunctival squamous cell carcinoma requiring orbital exenteration: case report*

LARISSA HORIKAWA SATTO<sup>1</sup>, MARIANGELA ESTHER ALENCAR MARQUES<sup>2</sup>, SILVANA ARTIOLI SCHELLINI<sup>3</sup>

### RESUMO

Portador de carcinoma espinocelular da conjuntiva teve a lesão removida, com recorrência em outra localização. O paciente recebeu ciclos de 5-Fluoruracila como tratamento adjuvante à remoção cirúrgica, apresentando evolução desfavorável que chegou à exenteração orbitária. São feitos comentários quanto ao uso de antimetabólicos no tratamento destas lesões.

**Descritores:** Neoplasias de células escamosas; Neoplasias da túnica conjuntiva; Recidiva local de neoplasia; Exenteração orbitária; Fluoruracila/administração & dosagem; Fluoruracila/uso terapêutico; Antimetabólicos/uso terapêutico; Humanos; Masculino; Meia idade

### ABSTRACT

*A case of a squamous cell carcinoma of the conjunctiva is presented. The lesion was removed with recurrence in another conjunctival site. The patient received cycles of 5-Fluorouracil as adjuvant treatment to the surgical removal and presented unfavorable evolution, requiring orbital exenteration. Comments are made on the use of antimetabolic drugs in the management of these lesions.*

**Keywords:** Neoplasms, squamous cell; Conjunctival neoplasms; Neoplasm recurrence, local; Orbit exenteration; Fluorouracil/administration & dosage; Fluorouracil therapeutic use; Antimetabolic agents/therapeutic use; Humans; Male; Middle aged

### INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular da conjuntiva (CEC) é o tumor maligno mais comum da conjuntiva<sup>(1)</sup>. Possui etiologia multifatorial<sup>(2,3)</sup> idade avançada<sup>(4)</sup>, exposição a raios ultravioleta<sup>(4,5)</sup>, e a derivados do petróleo, fumaça de cigarro, infecção pelo papilomavírus humano (HPV)<sup>(6)</sup>, e pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).

O CEC conjuntival possui baixo grau de malignidade, facilmente identificável, raramente leva à metástase e responde muito bem à excisão cirúrgica; entretanto, pode haver recorrência, o que o torna mais agressivo<sup>(6)</sup>.

A terapia de escolha é a excisão cirúrgica, sendo a ressecção incompleta o maior fator de risco para o insucesso terapêutico<sup>(4)</sup>. Outras causas de recidiva seriam a sementeira de células tumorais no momento da exérese, surgimento da lesão "de novo" ou recidiva<sup>(1)</sup>.

Tratamentos adjuvantes como crioterapia, radiação e antimetabólicos têm sido empregados para reduzir a recidiva, como terapia primária ou adjuvante.

O objetivo deste relato de caso é apresentar um portador de CEC tratado por exérese da lesão e aplicação tópica de 5-fluoruracila (5-FU) e que evoluiu de forma desfavorável, discutindo os fatos à luz da literatura pertinente.

### RELATO DO CASO

Masculino, 68 anos, pardo, procedente de Cerquilha/SP, foi atendido na Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP) em agos-

to/2005, com queixa de nódulo indolor no olho esquerdo (OE), prurido intenso e lacrimejamento. Negava outros sintomas visuais ou sistêmicos, não possuía antecedentes oculares e relatava hipertensão arterial, diabetes mellitus e gastrite.

Ao exame oftalmológico, acuidade visual (AV) corrigida era 20/60 no olho direito (OD) e 20/40 no OE; pressão intraocular por tonometria de aplanção era 12 mmHg OD e 14 mmHg OE. À biomicroscopia observou-se lesão conjuntival de aspecto papilomatoso, elevada, vascularizada, invadindo a córnea, com concreções em sua superfície, localizada no limbo temporal OE (Figura 1).

Suspeitou-se de CEC, procedendo-se à exérese com aplicação intraoperatória de 5-FU. O diagnóstico anatomopatológico confirmou CEC moderadamente diferenciado, com margens cirúrgicas livres (Figura 2). O paciente foi reencaminhado para acompanhamento na cidade de origem.

Em setembro/2006, apresentou nova lesão no OE há 15 dias, em local diferente da lesão prévia. A biomicroscopia evidenciou lesão elevada, com superfície lisa e coloração amarelada, localizada na região nasal superior OE. Realizada biópsia, com resultado de CEC. Foi introduzido ciclo de 5-FU 25 mg/ml, três vezes ao dia, durante sete dias e programada cirurgia para exérese que não foi realizada, por ter ocorrido regressão da lesão. Realizado raspado conjuntival, tendo como resultado a presença de células epiteliais com atipias discretas, inconclusivo para malignidade.

Novo ciclo de 5-FU tópico foi realizado, com acompanhamento ambulatorial mensal.

Submitted for publication: April 12, 2011  
Accepted for publication: June 10, 2011

Study carried out at the Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

<sup>1</sup> Physician, Setor de Plástica Ocular, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de São Paulo - UNESP - Botucatu (SP), Brazil.

<sup>2</sup> Pathologist, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de São Paulo - UNESP - Botucatu (SP), Brazil.

<sup>3</sup> Professor, Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Faculdade de Medicina, Universidade Estadual de São Paulo - UNESP - Botucatu (SP), Brazil.

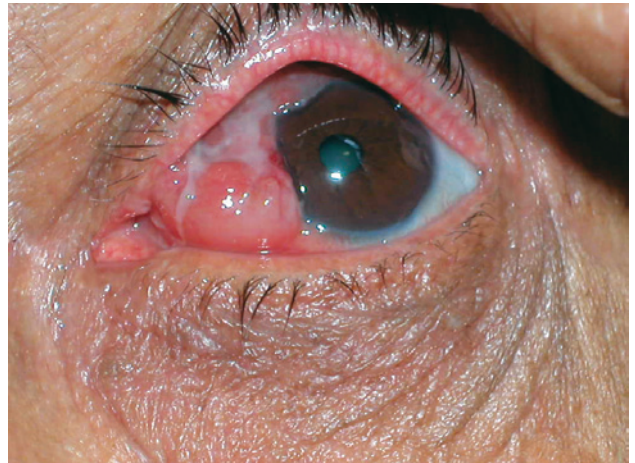
**Funding:** No specific financial support was available for this study.

**Disclosure of potential conflicts of interest:** L.H.Satto, None; M.E.A.Marques, None; S.A.Schellini, None.

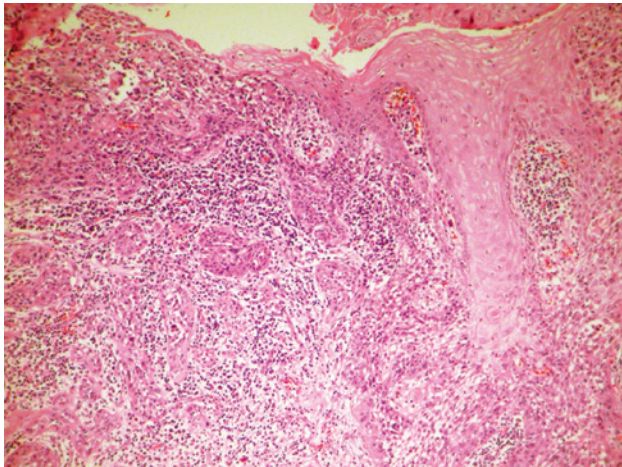
**Correspondence Address:** Silvana Artioli Schellini. DEP. OFT/ORL/CCP. Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP - Botucatu (SP) - 18618-970 - Brazil - E-mail: sartioli@fmb.unesp.br



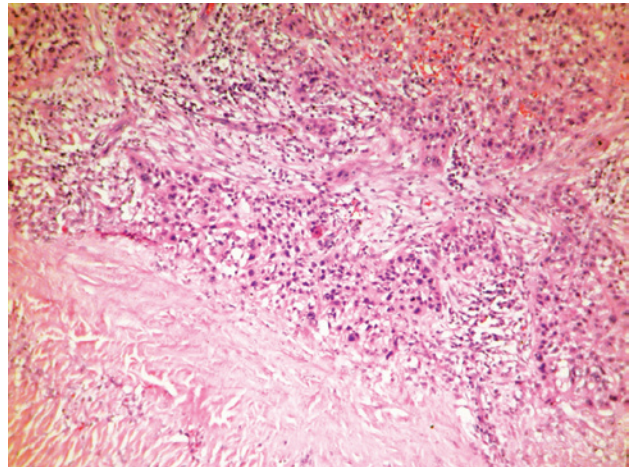
**Figura 1.** Aspecto ectoscópico do carcinoma espinocelular da conjuntiva, localizado no limbo temporal do olho esquerdo, no início do tratamento.



**Figura 3.** Aspecto da lesão conjuntival recorrente, localizada no limbo nasal antes da exenteração orbitária. A lesão agora acometia toda a região nasal e chegava até os fundos-de-saco.



**Figura 2.** Carcinoma espinocelular da conjuntiva ulcerado e moderadamente diferenciado (HE200X).



**Figura 4.** Carcinoma espinocelular da conjuntiva pouco diferenciado com invasão da esclera (HE200X).

Dois meses após o raspado conjuntival e na vigência do uso do 5-FU, houve novo crescimento da lesão de aspecto esponjoso, na região nasal superior OE. O antimetabólico foi mantido por mais dois meses, em esquema regressivo, tendo novamente ocorrido regressão da lesão conjuntival.

Três meses depois, o paciente retorna com abaulamento conjuntival próximo ao fundo-de-saco superior, com coloração amarelada e presença de neovasos. O antimetabólico foi intensificado.

Em março/2007, a lesão apresentava-se difusa, acometendo todo o limbo nasal e avançando sobre a córnea, com aspecto de CEC *in situ*. Após um mês, a lesão parecia estável, apesar do uso do antimetabólico.

Optou-se por nova exérese, realizada em junho/2007, com diagnóstico anatomopatológico de CEC, com margens profundas acometidas. Em setembro/2007, evidenciou-se novamente lesão elevada no mesmo local. Feito biópsia excisional, com resultado de conjuntivite aguda supurativa, sem sinais de neoplasia. Solicitada revisão da lâmina ao serviço de Patologia, o qual manteve o diagnóstico.

Em dezembro/2007, verificou-se presença de lesão elevada, extensa, irregular, com algumas áreas hiperpigmentadas, na conjuntiva nasal OE, ocupando todos os fundos-de-saco conjuntivais e avançando sobre a córnea (Figura 3).

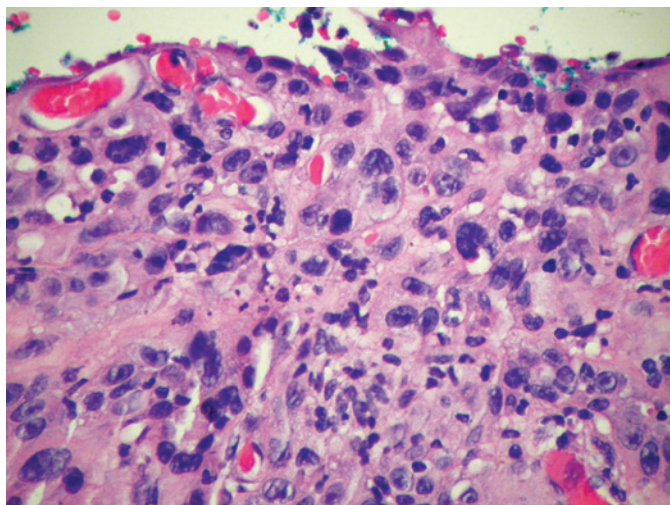
Indicado uso de 5-FU enquanto era feito "screening" para avaliação de acometimento sistêmico e infiltração local, usando tomografia computadorizada de órbita e ultrassonografia cervical, que não revelaram comprometimento das estruturas avaliadas, exceto do osso etmoide.

Optou-se pela exenteração orbitária, removendo-se o osso etmoide. O exame anatomopatológico revelou CEC ulcerado, pouco diferenciado, com atipias celulares intensas, mitoses frequentes e raras células queratinizadas com infiltração superficial da esclera (Figuras 4 e 5).

Decorridos três anos, o paciente encontra-se em seguimento e bem. Foi feita a adaptação de prótese de face, com boa reabilitação estética.

## DISCUSSÃO

O paciente em questão apresentava as características dos portadores de lesões epiteliais malignas da conjuntiva com lesão típica, que foi removida e tinha margens cirúrgicas livres do tumor. No entanto, houve recorrência do tumor em outro local, com características clínicas diversas da primeira.



**Figura 5.** Carcinoma espinocelular da conjuntiva pouco diferenciado, com atipias celulares intensas, mitoses frequentes e raras células queratinizadas (HE400X).

A possibilidade de recidiva ou de recorrência reforça a necessidade de revisões periódicas, mesmo que as margens cirúrgicas estejam livres do tumor, já que margens não acometidas não garantem a cura<sup>(1)</sup>.

O uso de quimioterápicos tópicos, como o 5-FU, a mitomicina C (MMC) e o interferon Alfa-2b (IFN) tem sido feito como terapia adjuvante ou única para tratamento de tumores da conjuntiva. Entretanto, o paciente apresentou novas lesões após ter tido a regressão da lesão sob uso de 5-FU.

A MMC é um agente antitumoral que inibe a síntese de DNA<sup>(2)</sup> e tem capacidade para erradicar células tumorais. Bons resultados têm sido obtidos, tanto com a terapia adjuvante, quanto com uso isolado, em doença primária e recorrente<sup>(6)</sup>.

O 5-FU é uma droga citostática e de ação antimetabólica, com potencial de toxicidade seletiva para o epitélio displásico. O uso do colírio de 5-FU 1%, quatro vezes ao dia, durante quatro semanas pode levar à regressão clínica da lesão, como também pudemos evidenciar, com substituição da lesão por epitélio normal; porém, existe risco de recidiva e de ceratoconjuntivite tóxica<sup>(7)</sup>, muito mais frequente e mais importante com o uso da MMC, o que motiva o uso do 5-FU no nosso serviço.

O 5-FU apresenta diversas vantagens quando comparado com a excisão cirúrgica<sup>(8)</sup>: trata toda a superfície ocular, eliminando a necessidade de garantir margens cirúrgicas livres; reduz o risco de deficiência de células tronco que ocorre nas excisões extensas envolvendo o limbo corneano; simplicidade do tratamento e custo reduzido, evitando repetições da cirurgia quando há recorrência. Como desvantagens, são relatadas<sup>(2,3)</sup>: penetração limitada com potencial falha no tratamento quando usada como agente único no CEC invasivo; potencial para mudanças no epitélio da nasofaringe; efeitos colaterais locais, como desconforto conjuntival e hiperemia, ceratopatia epitelial pontuada e blefaroespasma.

O IFN por via tópica, subconjuntival ou combinação destas é eficiente no tratamento de lesões primárias e recidivadas<sup>(9,10)</sup>. O mecanismo de ação não é conhecido, mas pode envolver uma combinação de efeitos antiproliferativo e antiviral contra o HPV. O uso tópico é bem tolerado, mas febre e mialgia podem ocorrer com o uso subconjuntival<sup>(10)</sup>.

Os quimioterápicos tópicos podem alterar a aparência clínica e histológica das células epiteliais, dificultando o diagnóstico, o que pode ter ocorrido no presente caso.

O antimitótico pode levar à regressão da lesão, o que foi confirmado pelo exame histológico no caso aqui relatado.

A lesão do paciente quando da última recidiva não era típica, com acometimento extenso, chegando até os fundos-de-saco, sinal de prognóstico sombrio. A investigação sistêmica e local mostrou que seria ainda possível a exenteração, conduta agressiva, mas que se fez necessária. Apesar da grande morbidade ocasionada pelo procedimento realizado, a vida do paciente está preservada.

É importante ainda salientar que o acompanhamento do paciente deve ser criterioso, já que recidivas ou novos tumores poderão ocorrer.

## CONCLUSÕES

O CEC conjuntival é facilmente identificável e tratável. Recidivas podem ocorrer, mesmo quando as margens cirúrgicas não estão acometidas. Os antimitóticos, como o 5-FU, podem ser usados como tratamento único ou adjuvante à remoção cirúrgica. Os pacientes devem ter acompanhamento criterioso, sendo necessários, mais estudos, incluindo maior número de pacientes e maior tempo de seguimento, a fim de verificar a real eficácia dos antimitóticos no tratamento do CEC conjuntival.

## REFERÊNCIAS

- Schellini SA, Matai O, Shiratori C, Marques ME, Junior BO, Padovani CR. Lesões epiteliais malignas da conjuntiva e recidiva tumoral - estudo retrospectivo. *Rev Bras Oftalmol.* 2005;64(2):71-6.
- Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. *Cornea.* 2003;22(7):687-704.
- Lee GA, Hirst LW. Ocular surface squamous neoplasia. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(6):429-50.
- Bessa HJ, Potting MH, Bomfim MG. Neoplasias conjuntivais. *Rev Bras Oftalmol.* 1997;56(10):765-7.
- Palazzi MA, Erwenne CM, Villa LL. Detection of human papillomavirus in epithelial lesions of the conjunctiva. *São Paulo Med J.* 2000;118(5):125-30.
- Akpek EK, Ertoy D, Kalyci D, Hasipiri H. Postoperative topical mitomycin C in conjunctival squamous cell neoplasia. *Cornea.* 1999;18(1):59-62.
- Midena E, Angeli CD, Valenti M, de Belvis V, Boccatto P. Treatment of conjunctiva squamous cell carcinoma with topical 5-fluorouracil. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(3):268-72.
- Yamamoto N, Ohmura T, Suzuki H, Shirasawa H. Successful treatment with 5-Fluorouracil conjunctival intraepithelial neoplasia refractive to mitomycin-C. *Ophthalmology.* 2002;109(2):249-52. Comment in: *Ophthalmology.* 2003;110(6):1262-3; author reply 1263. *Ophthalmology.* 2003;110(4):625-6; author reply 626. *Ophthalmology.* 2003;110(7):1289.
- Sturges A, Butt AL, Lai JE, Chodoshy J. Topical interferon or surgical excision for the management of primary ocular surface squamous neoplasia. *Ophthalmology.* 2008;115(8):1297-302.
- Vann RR, Karp CL. Perilesional and topical interferon Alfa-2b for conjunctival and corneal neoplasia. *Ophthalmology.* 1999;106(1):91-7. Comment in: *Ophthalmology.* 1999;106(9):1642-3.