

Validation of Impression Cytology for Ocular Surface Neoplasia: Preliminary Results

Validez de la Citología de Impresión para Neoplasias de la Superficie Ocular: Resultados Preliminares

¹Pedro Felipe Salazar MD

²María Teresa Daza MD

³María Cristina Gabela MD

⁴Patricia Hernández Mendieta MD

⁵Lorena Andrea Cañón MD

Recibido: 01/10/14

Aceptado: 15/12/14

Resumen

Objetivo: Determinar la validez de la citología de impresión en lesiones conjuntivales clínicamente sospechosas de neoplasia comparada con la histopatología.

Diseño: Estudio de prueba diagnóstica.

Métodos: Pacientes que ingresaron a la Fundación Oftalmológica Nacional de Colombia con diagnóstico clínico de neoplasia de superficie ocular o lesión sospechosa de neoplasia quienes fueron sometidos a citología de impresión y posterior resección quirúrgica completa más estudio patológico de la lesión.

¹Oftalmólogo- Especialista en Oncología Ocular

²Oftalmóloga- Especialista en Patología ocular

³Residente II año

⁴Residente III año

⁵Epidemióloga

Fundación Oftalmológica Nacional

Universidad del Rosario

Correspondencia autor responsable

Calle 50 # 13 – 50

Bogotá, Colombia

Teléfono: (571) 3487333

Email: pfsalazar@hotmail.com

INTERESES COMERCIALES:

El fin de este estudio es únicamente académico, no tiene ningún interés o vínculo comercial

Resultados: Se examinaron 54 pacientes de los cuales 27 fueron mujeres y 27 hombres correspondiendo a 50% en cada grupo. La media de edad fue 52.3 años. La lesión más frecuente fue la neoplasia conjuntival escamosa intraepitelial (NIC) en los diagnósticos clínico, citológico y patológico. Se encontró que la sensibilidad de la citología de impresión fue de 92.86% y la especificidad de 50%. Con respecto al diagnóstico clínico relacionado con la patología se obtuvo una sensibilidad de 92.86% y una especificidad de 80.77%.

Conclusiones: Se encontró que la citología de impresión es una prueba sensible mas no específica para el tamizaje de neoplasias de superficie ocular, sin embargo no muestra una superioridad frente a un buen diagnóstico clínico. Se debe aclarar que son observaciones preliminares de un estudio que se encuentra en curso.

Palabras Clave: citología de impresión, neoplasia de superficie ocular.

Abstract

Objective: To determine impression cytology validity for conjunctival malignant lesions compared to pathology.

Design: Diagnostic test study.

Methods: Patients admitted to Fundación Oftalmológica Nacional of Colombia with clinical diagnosis of ocular surface neoplasia or suspicious ocular surface neoplasia who underwent impression cytology before excisional surgery of the lesion and pathologic study.

Results: Fifty four patients were obtained for this initial analysis, 27 were of female sex and 27 males, each group corresponded to 50%. Mean age obtained was 52.3 years. The most frequent lesion found was ocular surface squamous cell neoplasia in the clinical diagnosis, impression cytology and pathology. Impression cytology sensitivity found is 92.86% and 50% of specificity. Clinical diagnosis was found to have 92.68% sensitivity and 80.77%

Conclusions: Impression cytology was found to be a sensitive test but not specific, which is adequate for a screening test, however it does not demonstrate to be superior to a clinical diagnosis made by a trained specialist. It must be clear that these are preliminary observations and calculations of a study that is still in course and the sample is incomplete.

Key Words: impression cytology, ocular surface squamous cell neoplasia

Introducción

Las neoplasias de la superficie ocular (NSO) son patologías frecuentes en el campo de la oftalmología, pueden afectar la salud visual significativamente y en algunas ocasiones pueden comprometer el estado general del paciente y ser causa de muerte.

Las NSO pueden ser de origen benigno, pre maligno y maligno; dentro de ellas se encuentran de forma más frecuente las benignas que son el pterigios y las pingüéculas. Las de origen maligno suelen ser raras, aunque por orden de frecuencia son: tumores escamosos de la superficie ocular, tumores pigmentados y tumores de las glándulas sebáceas.

A continuación se describen las patologías de interés para este estudio:

- Lesiones premalignas

Muchas de las lesiones de conjuntiva que inicialmente tenían un comportamiento favorable, responden frente a agresiones multifactoriales, convirtiéndose en lesiones con características precancerosas. La queratosis actínica es una lesión leucopláquica límbica bien circunscrita, elevada, que crece en la conjuntiva palpebral expuesta a la luz, generalmente aparece sobre lesiones preexistentes de la conjuntiva (Pterigios y pingüéculas), y corresponde a una degeneración acantótica e hiperqueratótica que puede ser precursora del carcinoma escamoso.¹

Las neoplasias intraepiteliales son los tumores escamosos más frecuentes: clínicamente son lesiones gelatinosas, sésiles o papilomatosas, con extensión difusa superficial, que suelen afectar el limbo, tienen bordes mal definidos y pueden extenderse hacia el epitelio corneal, típicamente afecta pacientes por encima de la quinta década de la vida, y tiene una asociación fuerte en paciente con inmunosupresión, infección por virus del papiloma humano, exposición solar y tabaquismo.²

La neoplasia intraepitelial conjuntival (NIC) constituye una serie de lesiones con diferente grado de displasia, que puede ser leve, moderada o grave, correspondiendo al porcentaje de invasión epitelial, siendo la lesión más avanzada el carcinoma in situ, la cual se define por el compromiso del espesor epitelial total sin penetrar por debajo de la membrana basal.³

Dentro de las lesiones pigmentarias premalignas la de mayor relevancia es la

melanosis primaria adquirida (MPA) por el riesgo elevado de transformación a melanoma maligno de la conjuntiva. Se estima que el 75% de los melanomas provienen de la MPA con atipia severa.

La MPA se clasifica de leve a severa de acuerdo al grado de atipia celular; se considera que las lesiones MPA leves no tienen riesgo de malignización.⁴

- Lesiones malignas

A pesar de la baja frecuencia de aparición de estas lesiones, son las que generan mayor necesidad de un diagnóstico oportuno, con el fin de llevar a cabo un manejo agresivo y temprano para disminuir la morbimortalidad asociada.

El carcinoma escamocelular es la malignidad más frecuente de la conjuntiva; esta lesión puede ser exofítica, sésil o pedunculada. Se localiza en la conjuntiva bulbar expuesta, frecuentemente cerca del limbo, es de crecimiento lento, y tiene potencial metastásico a ganglios linfáticos regionales, invasión intraocular y orbitaria, aunque son poco comunes y se observan más en pacientes inmunocomprometidos. Las lesiones precursoras son la queratosis actínica, el NIC y el carcinoma in situ.⁵

El melanoma es un tumor pigmentado que puede generarse de novo o a partir de lesiones precursoras como la MAP con atipia y el nevus conjuntival. Suele ser un nódulo solitario, o estar íntimamente relacionado con la MAP y puede extenderse a la piel del párpado; tiene potencial metastásico. Está compuesto por varios tipos celulares entre ellas células: fusiformes, poliédricas, epiteloides y en globo; de éstas la variedad de células epiteloides y poliédricas tiene alto poder metastásico.⁴

La variedad de tumor maligno de la conjuntiva más agresiva es el tumor de glándulas sebáceas, el cual es extremadamente raro y tiene una alta mortalidad por el retraso en el diagnóstico debido a su dificultad en identificarlo. Suele tener origen en la carúncula, en la conjuntiva o en los párpados.⁵ Puede presentarse como chalazión o blefaroconjuntivitis que enmascaran el cuadro. Los signos y síntomas suelen ser inespecíficos, como engrosamiento palpebral, hiperemia conjuntival, queratitis epitelial, neovascularización corneana y puede tener lesiones papilomatosas del limbo. La presentación unilateral es una de las claves para sospechar esta patología.⁶

El estudio de las NSO es un reto ya que las patologías benignas y malignas pueden coexistir y ser subdiagnosticadas. El estudio histopatológico es el estándar de oro para la confirmación diagnóstica, pero este requiere de una técnica invasiva y se obtiene por medio de resección o biopsia incisional de la lesión, exige un proceso complejo y demanda un tiempo considerable para la obtención de resultados. La citología de impresión juega un papel importante dando un diagnóstico preliminar, poco invasivo y que además puede definir un marco previo con el fin de orientar mejor la conducta a seguir, no necesariamente invasiva en algunos casos.

La citología de impresión y su relación con la NSO han sido largamente estudiadas, sin embargo su aplicación clínica no está del todo difundida a pesar de su sensibilidad.⁷

Los estudios han demostrado que la correlación de la citología de impresión y la histopatología es del 91.67% para carcinoma de células escamosas, seguido de NIC de alto

grado, lesiones sospechosas con citología de impresión normal y patología normal, y por último pacientes con lesiones escamosas de bajo grado.⁸

En cuanto a las lesiones melanocíticas, la citología de impresión ha demostrado la presencia de melanocitos atípicos, en 73% de los pacientes diagnosticados con PAM o melanoma.⁹ La citología de impresión tiene una limitación importante en el diagnóstico de carcinomas escamocelulares, melanomas y carcinoma de glándulas sebáceas porque la profundidad de la muestra no alcanza a estudiar el estroma conjuntival y la presencia de células neoplásicas en esta estructura confirma el diagnóstico; sin embargo, la detección de células neoplásicas en la superficie de las lesiones es de gran ayuda para tomar decisiones sobre la conducta quirúrgica del paciente.

Métodos

Los sujetos de estudio se reclutaron en la Fundación Oftalmológica Nacional. Todos los pacientes incluidos fueron valorados por el investigador principal quien definió el diagnóstico clínico. Los pacientes fueron sometidos a citología de impresión previa a la cirugía de resección total de la lesión. Los estudios citológicos y patológicos fueron realizados por 2 especialistas diferentes, quienes estuvieron cegados ante el resultado de la otra prueba. Para la participación en el estudio los pacientes firmaron el consentimiento informado, aprobado por el comité de ética de la Fundación Oftalmológica Nacional, de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 21.0.

Diseño

Estudio de prueba diagnóstica para determinar la validez de la citología de impresión en las neoplasias de superficie ocular.

Población:

- Población blanco: Pacientes con lesiones escamosas y pigmentarias de la superficie ocular que clínicamente eran sospechosas de malignidad. Se incluyeron, pterigios atípicos, pingüéculas atípicas, lesiones sospechosas de neoplasias intraepiteliales conjuntivales, pannus sospechoso, carcinomas escamocelulares, melanosis primaria adquirida, melanosis racial asimétrica, nevus atípicos y melanomas.
- Población de estudio: Pacientes con lesiones escamosas y pigmentarias de la superficie ocular que clínicamente sean sospechosas de malignidad, diagnosticados por un especialista en Oncología Ocular, de la Fundación Oftalmológica Nacional.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de con lesiones neoplásicas de la superficie ocular clínicamente sospechosas de malignidad uni o bilaterales.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que estén de acuerdo con participar en el estudio y den su consentimiento informado escrito.
- Pacientes con sospecha clínica de recurrencia de lesión neoplásica y que requieran cirugía.

Criterios de exclusión:

- Paciente con diagnóstico confirmado de NSO por estudio histopatológico
- Uso de medicamentos inmunomoduladores tópicos oculares.

Tamaño de muestra:

Se calculó el tamaño de muestra con el programa Epidat 3.1 con los siguientes parámetros:

- Muestra: 76 pacientes con lesiones sospechosas de NSO.
- Sensibilidad para citología de impresión: 78%
- Sensibilidad de patología: 99 %
- Nivel de confianza 95%.
- Potencia 80%
- Razón no enfermos/enfermos: 1

Resultados

En este estudio preliminar se obtuvieron 54 pacientes de los cuales 27 fueron mujeres y 27 hombres correspondiendo a 50% en cada grupo. (Tabla 1.) La media de edad fue 52.3 años, teniendo mayor frecuencia el grupo de edad entre 41 y 60 años. (Figura 1.) En los resultados descriptivos del diagnóstico clínico se encontró que la lesión más frecuente fue la neoplasia conjuntival escamosa intraepitelial (NIC) correspondiendo a un 79.6% (43 ojos), seguida por las lesiones benignas atípicas, correspondientes a un 11.1% (6 ojos). En cuanto al resultado citológico se obtuvieron reportes compatibles con diagnóstico de NIC en el 68.5% (37 ojos), seguido en frecuencia por reportes compatibles con lesiones benignas en el 18.5% (10 ojos). En el diagnóstico patológico, el resultado mas frecuente fue el de NIC con un 51.9% (28 ojos), seguido de, lesiones benignas 46.3% (25 ojos). (Tabla 2 y figura 2)

Para poder realizar una correlación entre la clínica, la citología y la patología fue necesario agrupar los diagnósticos en lesiones malignas

y lesiones benignas, obteniendo los siguientes resultados

- Sensibilidad de la citología de impresión 92.86% y la especificidad de 50%, valor predictivo positivo de 66.67% y valor predictivo negativo 86.66%
- Diagnóstico clínico relacionado con la patología: sensibilidad de 92.86% y especificidad de 80.77%, valor predictivo positivo de 55.32% y valor predictivo negativo 11.76%.

Discusión

El hallazgo principal de este estudio es que la citología de impresión es una prueba sensible (92.86%) para el diagnóstico de las neoplasias de superficie ocular, sin embargo se debe tener presente que en el estudio se incluyó una amplio espectro de patologías con sospecha de malignidad y que de ellas la más frecuente fue la neoplasia escamosa intraepitelial conjuntival, siendo la frecuencia de las otras patologías malignas como la melanosis primaria adquirida y el melanoma, escasos en nuestra muestra. Para la neoplasia escamosa intraepitelial conjuntival la citología de impresión podría ser una herramienta para el diagnóstico temprano, pero no se puede hacer la misma aproximación para los otros tipos de neoplasia por la baja frecuencia encontrada.

En cuanto a la especificidad de la citología, se encontró que es baja (50%), lo que fue un resultado esperado, ya que se considera a esta prueba como tamiz.

Se encontró una sensibilidad de 92.86% entre el diagnóstico clínico y el diagnóstico patológico, por lo que se deduce que un adecuado entrenamiento y un examen clínico detallado pueden ser la clave para una aproximación diagnóstica correcta. El diagnóstico clínico mostró ser también específico (80.77%).

Los resultados obtenidos en este análisis preliminar sobre la validez de la citología de impresión, son similares a estudios de correlación previos, como el de Nolan y colaboradores que reportó una correlación entre la citología de impresión y la histopatología de 78%. En NIC se encontró una correlación del 80%, y en carcinoma escamocelular del 70%.⁷

Teniendo en cuenta que este es un reporte preliminar cabe recalcar que una debilidad del estudio es que hay una fuerte tendencia del hallazgo de NIC como patología maligna lo que no permitió realizar correlaciones individuales por diagnóstico. Adicionalmente el tamaño de muestra es pequeño.

Una fortaleza del estudio es que se puede reportar una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico clínico en comparación al resultado histopatológico, dato que no se había reportado previamente en la literatura.

Tablas

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Mujeres	27	50
Hombres	27	50
Total	54	100
Grupos de edad		
20-40	3	5.6
41-60	27	50
61-80	22	40.7
> 81	2	3.7
Total	54	100

Tabla 1. Distribución de frecuencias de género y edad por grupos.

	Clínica		Citología		Patología	
	Frecuencia	Porcentaje(%)	Frecuencia	Porcentaje(%)	Frecuencia	Porcentaje(%)
Lesión benigna	6	11.11%	10	18.52%	25	46.30%
NIC	43	79.63%	37	68.52%	28	51.85%
Carcinoma escamocelular	1	1.85%	2	3.70%	1	1.85%
MPA	3	5.56%	2	3.70%		0.00%
Otro	1	1.85%	3	5.56%		0.00%
Total	54	100.00%	54	100.00%	54	100.00%

NIC: Neoplasia Intraepitelial Conjuntiva
MPA: Melanosis Primaria Adquirida

Tabla 2. Distribución de frecuencias de diagnósticos clínico, citológico y patológico.

Figuras

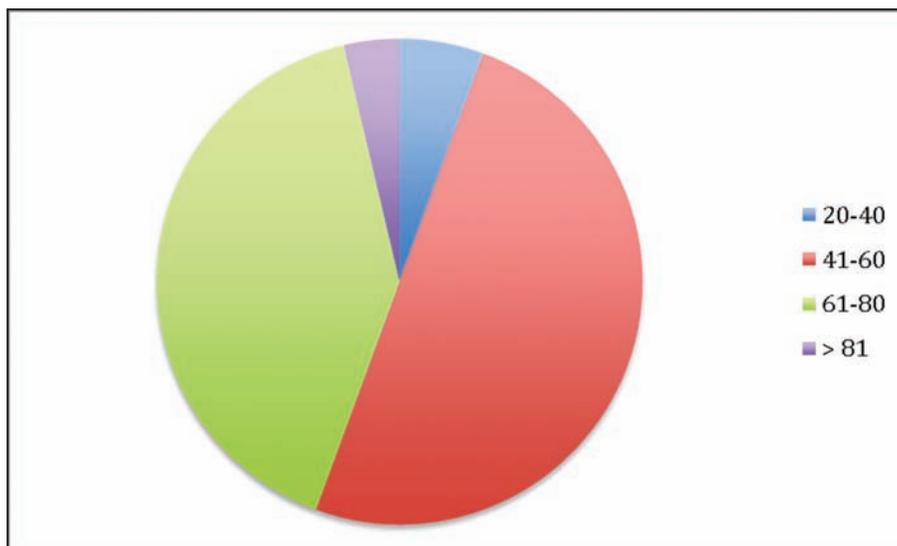
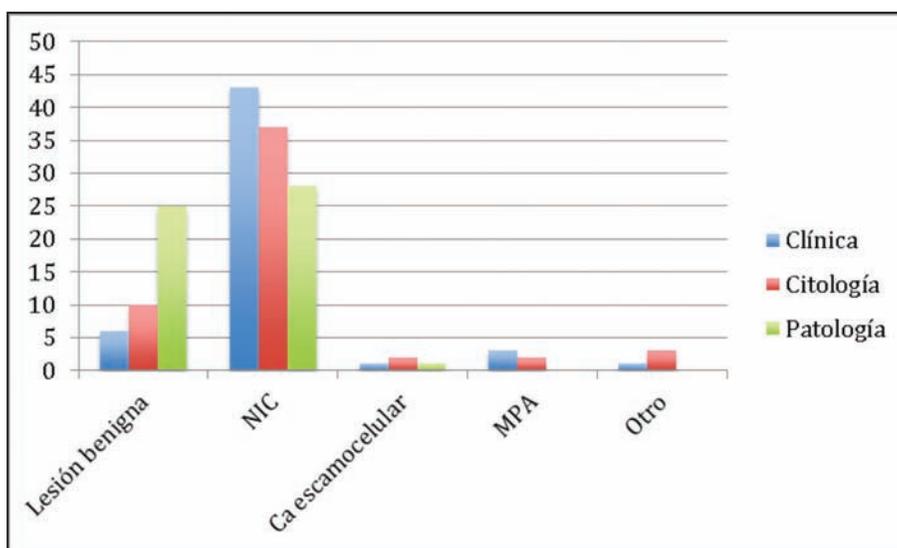


Figura 1. Gráfico de distribución de edad por grupos



NIC: Neoplasia Intraepitelial Conjuntiva
MPA: Melanosis Primaria Adquirida

Figura 2. Gráfico de barras de frecuencia de distribución de diagnósticos en clínica, citología y patología.

Bibliografía

1. Saornil MA, Becerra E, Méndez MC, Blanco G. Tumores de la conjuntiva. Arch Soc Esp Oftalmol 2009;84:7-22
2. Napora C, Cohen EJ, Genvert GI, et al. Factors associated with conjunctival intraepithelial neoplasia: a case control study. Ophthalmic Surg 1990;21:27-30
3. Basti S, Macsai MS. Ocular surface squamous neoplasia: a review. Cornea 2003; 22:687-704.
4. Kurli M, Finger PT Melanocytic conjunctival tumors. Ophthalmol Clin North Am. 2005;18:15-24.
5. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. Tumors of the Eye and Ocular Adnexa, American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology, Jan 1, 2006.
6. Sawada Y, Fischer JL, Verm AM, Harrison AR, Yuan C, Huang AJ; Detection by impression cytologic analysis of conjunctival intraepithelial invasion from eyelid sebaceous cell carcinoma. Ophthalmology 2003;110:2045-50
7. Nolan GR, Hirst LW, Wright RG, Bancroft BJ. Application of impression cytology to the diagnosis of conjunctival neoplasms. Diagn Cytopathol 1994;11:246-9.
8. Tananuvat N, Lertprasertsuk N, Mahanupap P, Noppanakeepong P. Role of impression cytology in diagnosis of ocular surface neoplasia; Cornea. 2008 ;27:269-74
9. McKelvie P. Ocular surface impression cytology. Adv Anat Pathol 2003;10:328-37.