

## Expertos Invitados

### **NUEVAS MODALIDADES TERAPEUTICAS PARA EL CARCINOMA DE HIPOFARINGE**



**Dr. Russell W. Hinerman**  
Columnista Experto de SIIC  
Associate Professor, Dept. Radiation Oncology

**Institucion:**  
Dept. Radiation Oncology, University of Florida, Gainesville, Florida, EE.UU

#### Introducción

La hipofaringe se divide en las tres áreas siguientes: 1) los senos piriformes bilateralmente, 2) las paredes faríngeas posterior y lateral y 3) la región poscricoidea. De éstas, los carcinomas se desarrollan más frecuentemente en la región del seno piriforme. Toda esta área es rica en ganglios linfáticos, y es frecuente la diseminación a los linfáticos cervicales y retrofaríngeos, incluso para pequeños tumores primarios.

El cáncer de hipofaringe está íntimamente relacionado con el hábito de fumar cigarrillos. El riesgo de cáncer relacionado con el tabaco en los tractos alimentario y respiratorio superiores declina entre los ex fumadores a los 5 años y se dice que alcanzan el mismo riesgo de los no fumadores luego de 10 años de abstinencia.<sup>2</sup> El papel del alcohol en inducir cáncer de hipofaringe permanece poco claro, aunque los efectos del alcohol y del tabaco en inducir cánceres del tracto superior aéreo-digestivo parecen ser aditivos. El riesgo del consumo de alcohol sin el del tabaco es aún más equívoco; algunos estudios han mostrado riesgo aumentado leve y otros no han mostrado ningún aumento.

<sup>3-7</sup> El virus del papiloma humano, el consumo de marihuana y el hábito de tomar mate han sido, también, implicados como agentes causantes de la formación de carcinomas de células escamosas en el tracto superior aerodigestivo.<sup>8-11</sup>

#### Tratamiento

Los tratamientos disponibles para los pacientes con carcinoma del seno piriforme son, actualmente, muy diversos.<sup>12</sup> En un extremo del espectro está la cirugía radical con resección de la laringe y la zona comprometida de la hipofaringe.<sup>13-16</sup> Tal enfoque trae como resultado alta probabilidad de controlar el tumor, pero también elevado riesgo de morbilidad a partir de la interrupción de la deglución y del habla. Los resultados de la cirugía conservadora son alentadores y sugieren que pacientes seleccionados con tumores de bajo volumen tienen la probabilidad de ser curados con laringofaringectomía parcial.<sup>17-20</sup> Los siguientes son criterios aceptados generalmente para realizar este tipo de intervención: cuerdas vocales verdaderas y aritenoides no comprometidos por el tumor; cuerdas vocales con movilidad normal; apéndice del seno piriforme libre de tumor; ausencia de indicios de invasión del cartílago y ausencia de extensión tumoral al área poscricoideas.<sup>21</sup> Los tumores pasibles de cirugía conservadora deberían clasificarse como T1 o lesiones T2 favorables de acuerdo con el sistema estratégico del AJCC (American Joint Committee on Cancer, Comité Americano Conjunto de Cáncer) a o la Unión Internacional contra el Cáncer. Los pacientes con deficiente función pulmonar no son candidatos para cirugía conservadora.

Otra opción para la conservación de la laringe en pacientes con lesiones favorables es la RT.

<sup>1,22-25</sup> Además, la cirugía endoscópica con láser está ganando velozmente aceptación como

tratamiento primario para tumores apropiados.<sup>26,27</sup> La elección del tratamiento conservador de la laringe (cirugía versus RT) permanece como tema de controversia.<sup>25,28,29</sup> Para tumores menos favorables, pocas instituciones han informado la utilización de laringofaringectomía parcial más extensa con traqueostomía permanente; sin embargo, debido a la extensión de la operación, el resultado funcional no es comparable con el logrado con la irradiación o la laringofaringectomía parcial para cánceres de estadios tempranos.<sup>30</sup> En extensos y avanzados tumores con signos pronósticos desfavorables, la laringofaringectomía total ha sido utilizada, tradicionalmente, para optimizar la oportunidad de control local, habitualmente en conjunción con la irradiación aplicada en el pre o en el posoperatorio.

### **Quimioterapia**

Los pacientes con tumores extensos han recibido, más recientemente, quimioterapia en forma concomitante cuando se utilizó la RT para controlar el tumor en su sitio primario. Estudios recientes sobre pacientes con carcinoma de células escamosas localmente avanzado de cabeza y cuello sugieren que el control del tumor con preservación del órgano es mejor con la combinación de quimioterapia y RT comparadas con la RT sola.<sup>31-35</sup> El entusiasmo generado por los resultados de los estudios de la modalidad de combinación ha creado un ambiente donde algunos oncólogos están utilizando regímenes agresivos de quimioterapia en pacientes con tumores favorables que presentan elevadas tasas de control local-regional con RT o cirugía conservadora solas. En vista de la morbilidad y el costo de la quimioterapia en esta situación, es importante limitar el uso de la modalidad combinada de tratamiento a los pacientes con riesgo de recurrencia local del tumor luego del tratamiento con RT sola. Por ejemplo, un paciente con cáncer primario T2 de bajo volumen con dos ganglios cervicales de 1 cm en el nivel II tiene una chance mucho mejor de curarse con preservación del órgano que un paciente con tumor primario T4 avanzado con enfermedad cervical extensiva, aunque ambos tienen enfermedad en estadio IVa según la AJCC. La combinación óptima de RT y quimioterapia no es clara, y es importante recordar que ciertos pacientes con cánceres avanzados de hipofaringe pueden ser curados con RT, pero al mismo tiempo experimentar necrosis condral o disfunción laríngea, lo cual requerirá laringectomía total aun en ausencia de tumor residual o recurrente. Tal vez estos pacientes se beneficien más con resección inicial que con la potencial laringofaringectomía total luego de altas dosis de RT y quimioterapia.

### **Seno piriforme**

Los carcinomas T1 y T2 del seno piriforme pueden ser divididos en dos subgrupos: favorable y desfavorable. El subgrupo desfavorable incluye tumores T2 endofíticos, de gran volumen (mayor de 6.5 cc según mediciones con tomografía computada digitalizada)<sup>36</sup> que comprometen el apéndice del seno, lo cual a menudo está asociado con disfunción de la movilidad de la cuerda vocal o con compromiso de la vía aérea. La probabilidad de curación con preservación de la laringe es relativamente baja y nosotros, tradicionalmente, recomendamos la laringectomía total y la faringectomía parcial seguida de RT posoperatoria para estos cánceres. Recientemente, hemos tratado casos selectos con quimiorradioterapia combinada, reservando la cirugía como rescate de estas recurrencias locales.

En contraposición, el subgrupo favorable incluye lesiones de bajo volumen (menor de 6.5 cc según mediciones con tomografía computada digitalizada)<sup>36</sup>, exofíticas, T1 y T2 (y posiblemente T3 seleccionados), que se originan en la parte superior del seno sin extenderse al apéndice. Por lo general, la movilidad de la cuerda vocal es normal y la vía aérea es adecuada. Estas lesiones son pasibles de tratamiento con laringofaringectomía parcial o RT para conservar la laringe. Además, la cirugía endoscópica con láser ha evolucionado como tratamiento inicial apropiado para muchos pacientes. Aunque existen pocos datos de largo plazo relacionados con la eficacia de la resección con láser para el cáncer de seno piriforme, los resultados publicados a la fecha para tumores primarios laríngeos e hipofaríngeos parecen promisorios.<sup>37-44</sup> El mejor tratamiento para tumores desfavorables T3 y T4 es la laringofaringectomía total y la irradiación posoperatoria, con o sin quimioterapia combinada.<sup>45-47</sup>

### **Técnica de radiación**

Los portales laterales, opuestos y paralelos se utilizan para abarcar la lesión primaria y los ganglios linfáticos de ambos lados. El borde superior se coloca 2 a 3 cm por encima de la apófisis mastoides

para cubrir los ganglios linfáticos articulares. Los ganglios linfáticos retrofaríngeos se localizan en el borde anterior de C1 y C2 y se los debe incluir. El borde posterior abarca los ganglios linfáticos accesorios espinales. Por lo general, el borde anterior se coloca 1 cm detrás del borde anterior de la piel, aunque debe tenerse cuidado de no proteger el tumor con esta técnica. El borde inferior se coloca al menos 1 a 2 cm debajo del borde inferior del cricoides, y a veces más abajo, dependiendo de la localización del tumor.

<sup>48,49</sup> La mayoría de los pacientes en nuestra institución se tratan con radiación dos veces diarias, 1.2 Gy por fracción, con un mínimo de 6 horas de intervalo entre cada una. La dosis total varía, pero muy a menudo es de 74.4 a 76.8 Gy en 62-64 fracciones. La médula espinal se excluye luego de 40.8 Gy si se realiza quimioterapia combinada y luego de 45.6 Gy, de otra manera.

Recientemente, nuestro departamento ha incorporado la RT de intensidad modulada (RTIM) para lesiones seleccionadas. Los volúmenes tumorales son cuidadosamente delineados utilizando planos de tomografía computada tridimensional con contraste intravenoso.

Típicamente, el volumen grosero del tumor y el volumen clínico del blanco se definen con una selectiva conservación de la médula espinal, las glándulas salivales y cualquier otra estructura crítica donde no es deseable una dosis elevada de radiación.

La estricta adhesión a las marcas anatómicas y a los contornos precisos del tumor y las estructuras normales es crítica para asegurar la adecuada cobertura del tumor primario y los compartimentos linfáticos de riesgo. Las fallas potenciales son numerosas y han sido estudiadas en recientes publicaciones que trataron el tema. <sup>50-57</sup> Los índices actuariales de control local y de control local final luego de la irradiación para 22 carcinomas del seno piriforme T1 y 79 T2 en nuestra institución fueron los siguientes: T1, 90% y 95%; T2, 80% y 91%, respectivamente. Los índices actuariales de sobrevivida a 5 años por causa específica, según los estadios de la AJCC fueron los siguientes: estadios I-II, 96%; estadio III, 62%; estadio IVa, 45% y estadio IVb, 33%.<sup>29</sup>

Las complicaciones graves pueden incluir edema laríngeo que necesite traqueostomía permanente o la necrosis condral que requiera laringectomía. Las secuelas graves tardías relacionadas con el curso inicial de la RT se observaron en 9% (9 de 101) de los pacientes tratados en nuestra institución con cánceres del seno piriforme T1 o T2. <sup>29</sup>

Las recurrencias luego de la RT definitiva son potencialmente rescatadas por una laringofaringectomía total si son detectadas tempranamente. El seguimiento con tomografía computada luego del tratamiento se realiza con intervalos de 4 meses durante los dos primeros años. Gran parte de las recurrencias se manifestarán durante este lapso de tiempo y a menudo pueden ser detectadas de modo más temprano que a través del examen físico solo. <sup>58,59</sup>

### Pared de la faringe

Las lesiones originadas a partir de la pared faríngea son, por lo general, avanzadas en su presentación; los pacientes tienen un pronóstico relativamente desfavorable con respecto al tratamiento. Los tumores no se extienden más allá de la pared faríngea hasta que son bastante extensos y, sin embargo, se estadifican por el tamaño tumoral de acuerdo con el sistema de estadificación de la AJCC para cáncer orofaríngeo. La conducta en la Universidad de Florida es tratar fundamentalmente todas las paredes faríngeas con cáncer con irradiación sola de haz externo. No existe ningún beneficio definido para combinar irradiación de haz externo con un implante intersticial.

La técnica de irradiación convencional para lesiones de la pared faríngea posterior es oponer los campos laterales para incluir la lesión primaria y los linfáticos regionales. Dado que estos tumores tienden a presentar áreas mucosas salteadas, inicialmente se incluye la totalidad de la pared posterior. La cadena yugular, la accesoria espinal y los ganglios linfáticos retrofaríngeos son aún tratados si el cuello clínicamente no está comprometido. El borde anterior no se irradia y conserva el tercio anterior de la laringe. El isocentro se ubica sobre el borde posterior de los cuerpos vertebrales cervicales, de modo que las reducciones fuera de la médula tienen un borde posterior fundamental coplanar justo anterior a la médula espinal para asegurar el tratamiento adecuado de las superficies mucosas y los ganglios linfáticos retrofaríngeos. <sup>60</sup>

Las probabilidades actuariales a 5 años de control local y de control local final luego del tratamiento de rescate para 99 pacientes con primarios de pared faríngea T1 a T4 tratados con RT en nuestra institución son los siguientes: T1 (n=8), 100% y 100%; T2 (n=33), 74% y 81%; T3 (n=47), 49% y 56% y T4 (n=11), 36% y 36%, respectivamente. <sup>61</sup> Las tasas actuariales de sobrevivida a 5 años por causa específica, según los estadios de la AJCC fueron: estadio I (n=4), 100%; estadio II

(n=22), 72%; estadio III (n=24), 56%; estadio IV A (n=24), 75% y estadio IV B (n=25), 29%, respectivamente.<sup>62-63</sup> Se observaron complicaciones graves en 11% (1 de 99) de los pacientes tumores primarios T1-T4 tratados con RT.

## Conclusión

Existen diversas opciones terapéuticas para pacientes con enfermedades malignas de la hipofaringe. La cirugía y la radiación continúan siendo las principales al respecto, aunque la quimioterapia adyuvante está modificando las recomendaciones terapéuticas para varios subgrupos de pacientes. Las técnicas quirúrgicas emergentes, que reemplazan porciones de la laringe sin disminuir la oportunidad de curación, ofrecen excelentes opciones terapéuticas para lesiones primarias favorables y pequeñas del seno piriforme. Las nuevas técnicas de radiación, tal como la RTIM, también tienen la posibilidad de control tumoral con morbilidad decreciente, en comparación con métodos más antiguos. Como resultado, las recomendaciones terapéuticas continúan evolucionando.

## BIBLIOGRAFIA

1. Journal article. Mendenhall WM, Parsons JT, Devine JW et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus treated with surgery and/or radiotherapy. *Head Neck Surg* 1987;10(2):88-92.
2. Journal article. Wynder EL. The epidemiology of cancers of the upper alimentary and upper respiratory tracts. *Laryngoscope* 1978;88(1 pt 2 Suppl 8):50-51.
3. Journal article. Day GL, Blot WJ, McLaughlin JK et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancers: role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(2):131- 137.
4. Journal article. Schlecht NF, Franco EL, Pintos J et al. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol* 1999;150(11):1129-1141.
5. Journal article. Vincent RG, Marchetta F. The relationship of the use of tobacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx. *Am J Surg* 1963;106:501-505.
6. Journal article. Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H et al. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis. *Cancer* 1988;61(1):203-208.
7. Journal article. Franceschi S, Bidoli E, Negri E et al. Alcohol and cancers of the upper aerodigestive tract in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(4):299- 304.
8. Journal article. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998;203(3):250-265.
9. Journal article. Goldenberg D, Golz A, Joachims HZ. The beverage mate: a risk factor for cancer of the head and neck. *Head Neck* 2003;25(7):595-601.
10. Journal article. Hashibe M, Ford DE, Zhang ZF. Marijuana smoking and head and neck cancer. *J Clin Pharmacol* 2002;42(11):103S-107S.
11. Journal article. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8(12):1071-1078.
12. Journal article. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope* 1997;107:1005-1017.
13. Journal article. Couch ME. Laryngopharyngectomy with reconstruction. *Otolaryngol Clin North Am* 2002;35(5):1097-1114.
14. Journal article. Kraus DH, Zelefsky MJ, Brock HAJ et al. Combined surgery and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;116(6 Part 1):637-641.
15. Journal article. Disa JJ, Pusic AL, Hidalgo DA et al. Microvascular reconstruction of the hypopharynx: defect classification, treatment algorithm, and functional outcome based on 165 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg* 2003;111(2):652-660.
16. Journal article. Jones AS, Webb CJ, Fenton JE et al. A report of 50 patients with carcinoma of the hypopharynx treated by total pharyngolaryngo-oesophagectomy repaired by gastric transposition. *Clin Otolaryngol* 2001;26(6):447-451.
17. Journal article. Hagen R. Functional long-term results following hemipharyngo- hemilaryngectomy and microvascular reconstruction using the radial forearm flap. *Laryngorhinootologie* 2002;81(3):233-242.
18. Journal article. Barzan L, Comoretto R. Hemipharyngectomy and hemilaryngectomy for pyriform sinus cancer: Reconstruction with remaining larynx and hypopharynx and with tracheostomy. *Laryngoscope* 1993;103:83-86.
19. Journal article. Jacob R, Zorowka P, Welkoborsky HJ et al. Long-term functional outcome of Laccourreye hemipharyngectomy-hemilaryngectomy with reference to oncologic outcome. *Laryngorhinootologie* 1998;77(2):93-99.
20. Journal article. Yoo SJ, Lee SH, Koh KS et al. Larynx preservation surgery in pyriform sinus cancer. *Int Surg* 2000;85(2):93-98.
21. Journal article. Sessions DG, Ogura JH. Classification of laryngeal cancer. *Can J Otolaryngol* 1974;3(4):489-495.
22. Journal article. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: A basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck* 1990;12:204-209.

23. Journal article. Godballe C, Jorgensen K, Hansen O et al. Hypopharyngeal cancer: results of treatment based on radiation therapy and salvage surgery. *Laryngoscope* 2002;112(5):834-838.
24. Journal article. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Hypopharyngeal squamous cell carcinoma - treatment results in 138 consecutively admitted results. *Acta Oncol* 2000;39(4):529-536.
25. Journal article. Bahadur S, Thakar A, Mohanti BK et al. Results of radiotherapy with, or without, salvage surgery versus combined surgery and radiotherapy in advanced carcinoma of the hypopharynx. *J Laryngol Otol* 2002;116(1):29-32.
26. Journal article. Rudert H. Laser therapy of pharyngeal and hypopharyngeal cancer. *HNO* 1994;42(3):141-142.
27. Journal article. Steiner W. Therapy of hypopharyngeal carcinoma. Part V: Discussion of long-term results of transoral laser microsurgery of hypopharyngeal carcinoma. *HNO* 1994;42(3):157-165.
28. Journal article. Czaja JM, Gluckman JL. Surgical management of early-stage hypopharyngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:909-913.
29. Journal article. Amdur RJ, Mendenhall WM, Stringer SP et al. Organ preservation with radiotherapy for T1-T2 carcinoma of the pyriform sinus. *Head Neck* 2001;23(5):353-362.
30. Journal article. Levine PA, Debo RF, Rebel JF. Pearson near-total laryngectomy: a reproducible speaking shunt. *Head Neck* 1994;16(4):323-325.
31. Journal article. Wolf GT, Forastiere A, Ang K et al. Workshop report: Organ preservation strategies in advanced head and neck cancer--current status and future directions. *Head Neck* 1999;21:689-693.
32. Journal article. Zelefsky MJ, Kraus DH, Pfister DG et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 1996;18:405-411.
33. Journal article. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338(25):1798-1804.
34. Journal article. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1458-1464.
35. Journal article. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000;88(4):876-883.
36. Journal article. Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM et al. Evaluation of pretreatment computed tomography as a predictor of local control in T1/T2 pyriform sinus carcinoma treated with definitive radiotherapy. *Head Neck* 1998;20(2):159-168.
37. Journal article. Steiner W. Results of curative laser microsurgery of laryngeal carcinomas. *Am J Otolaryngol* 1993;14(2):116-121.
38. Journal article. Zeitels SM, Koufman JA, Davis RK et al. Endoscopic treatment of supraglottic and hypopharynx cancer. *Laryngoscope* 1994;104:71-78.
39. Journal article. Davis RK, Kelly SM, Hayes J. Endoscopic CO2 laser excisional biopsy of early supraglottic cancer. *Laryngoscope* 1991;101(6 Pt 1):680-683.
40. Journal article. Rudert HH, Werner JA. Endoscopic resections of glottic and supraglottic carcinomas with the CO2 laser. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252(3):146-148.
41. Journal article. Peretti G, Nicolai P, Redaelli De Zinis LO et al. Endoscopic CO2 laser excision for Tis, T1, and T2 glottic carcinomas: Cure rate and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;123(1 Pt 1):124-131.
42. Journal article. Motta G, Esposito E, Cassiano B et al. T1-T2-T3 glottic tumors: Fifteen years experience with CO2 laser. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;Suppl 527:155-159.
43. Journal article. Gallo A, de Vincentiis M, Manciocco V et al. CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: A long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* 2003;112:370-374.
44. Journal article. Pradhan SA, Pai PS, Neeli SI et al. Transoral laser surgery for early glottic cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(6):623-625.
45. Journal article. Bachaud J-M, Cohen-Jonathan E, Alzieu C et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36(5):999-1004.
46. Journal article. Bernier J, Dommenege C, Eschwege F et al. Chemo-radiotherapy, as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: Results of EORTC phase III trial 22931. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(3 (suppl. 1)):1-
47. Abstract. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Initial report of RTOG 9501/intergroup phase III trial. *Am.Soc.Clin.Oncol*.
48. Book chapter. Parsons JT, Palta JR, Mendenhall WM, et al. Head and neck cancer. In: Levitt and Tapley's *Technological Basis of Radiation Therapy: Clinical Applications*. Eds. Levitt SH, Khan FM, Potish RA, et al. 1999, Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 269-299.
49. Journal article. Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus treated with radical radiation therapy. *Radiother Oncol* 1987;9:201-208.
50. Journal article. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):695-704.
51. Journal article. Chao KS, Deasy JO, Markman J et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):907-916.

52. Journal article. Gregoire V, Coche E, Cosnard G et al. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-150.
53. Journal article. Dawson LA, Anzai Y, Marsh L et al. Patterns of local-regional recurrence following parotid-sparing conformal and segmental intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(5):1117-1126.
54. Journal article. Eisbruch A, Marsh LH, Martel MK et al. Comprehensive irradiation of head and neck cancer using conformal multisegmental fields: Assessment of target coverage and noninvolved tissue sparing. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(3):559-568.
55. Journal article. Nowak PJ, Wijers OB, Lagerwaard FJ et al. A three-dimensional CT- based target definition for elective irradiation of the neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):33-39.
56. Journal article. Butler EB, Teh BS, Grant WH, III et al. SMART (simultaneous modulated accelerated radiation therapy) boost: A new accelerated fractionation schedule for the treatment of head and neck cancer with intensity modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(1):21-32.
57. Journal article. van Dieren EB, Nowak PJ, Wijers OB et al. Beam intensity modulation using tissue compensators or dynamic multileaf collimation in three-dimensional conformal radiotherapy of primary cancers of the oropharynx and larynx, including the elective neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(5):1299-1309.
58. Journal article. Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA et al. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma: Can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone? *Radiology* 2000;214(3):683-687.
59. Journal article. Pameijer FA, Hermans R, Mancuso AA et al. Pre- and post- radiotherapy computed tomography in laryngeal cancer: Imaging-based prediction of local failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(2):359-366.
60. Journal article. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA et al. Squamous cell carcinoma of the pharyngeal wall treated with irradiation. *Radiother Oncol* 1988;11(3):205- 212.
61. Journal article. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT et al. Pharyngeal wall carcinoma treated with radiotherapy: Impact of treatment technique and fractionation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(5):751-757.
62. Book chapter. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer. In: 1983, Philadelphia, J.B. Lippincott, 37-42.
63. Book chapter. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer. In: AJCC Cancer Staging Handbook. Eds. 1998, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 25-61.

---

## MELANOMA DE COROIDE



### Dr. Enyr Saran Arcieri

Columnista Experto de SIIC

Médico Oftalmologista do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia. Médico responsável pelo Setor de Glaucoma do Hospital de Olhos Brasil Central (Uberlândia - MG). Pós-graduando da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

#### Institución:

Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Hospital de Olhos Brasil Central, Uberlândia, Minas Gerais, Brasil

### Conceito

É um tipo de tumor intra ocular maligno, constituído por melanócitos que, por definição, são células maduras produtoras e mantenedoras de melanomas. Derivada do neuroectoderma, pode ter origem na íris, corpo ciliar ou, mais comumente, coróide. Estas células podem estar presentes em olhos normais no epitélio pigmentar da retina, na conjuntiva e na íris.

Os melanócitos uveais apresentam a forma dendrítica, com pigmentação variável e estão distribuídas pelo estroma da íris, corpo ciliar e coróide.<sup>1,2</sup>

### Etiologia e epidemiologia

O melanoma maligno de coróide é o tumor primário intra-ocular mais comum em adultos, embora seja considerado um tumor raro.<sup>3</sup> Possui incidência calculada de 6 casos por 1.000.000 de habitantes por ano nos Estados Unidos.<sup>4,5</sup> O agente etiológico específico dos melanomas é desconhecido, mas vários estudos relatam alguns fatores de risco no desenvolvimento dessa entidade, como: idade - mais comum na 6ª década<sup>6</sup> (média de idade no momento do diagnóstico é de 53 anos), raça (8,5 vezes mais freqüente em brancos que negros),<sup>1,2</sup> sexo (discordância entre

os dados, onde alguns estudos mostram uma maior incidência em homens),<sup>2</sup> lesões predisponentes (melanoses congênitas e nevus),<sup>1,2,7</sup> fatores genéticos (melanoma em uma mesma família tem sido relatado na literatura),<sup>8</sup> fatores hormonais (alteração hormonal induzida pela gravidez acelera o crescimento de melanomas de coróide)<sup>1</sup> e fatores ambientais (exposição excessiva aos raios ultra violetas tem revelado evidências na correlação causa/efeito).<sup>1,2,7</sup> Não foi descrito nenhum padrão de herança familiar em pacientes com melanoma uveal.

Várias anormalidades citogenéticas têm sido identificadas e podem ser responsáveis pelo desenvolvimento da neoplasia. A alteração mais comumente associada inclui deleção parcial do braço curto do cromossomo 9, multiplicação de parte do braço longo do cromossomo 8, monossomia do cromossomo 3 e ganho de material no cromossomo 6p com perda complementar do 6q.

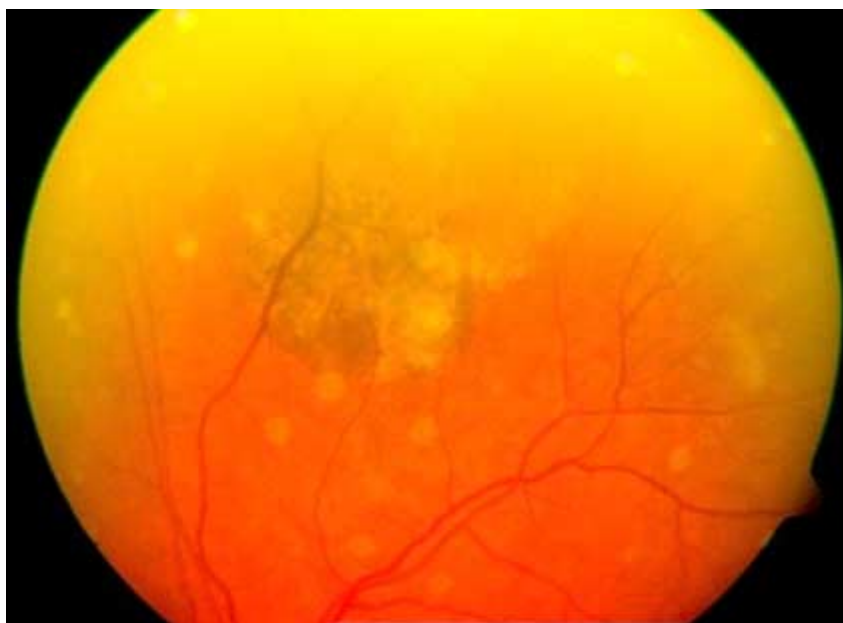


Figura 1. Melanoma de coróide observado no olho esquerdo de um paciente atendido no Serviço de Retina e Vítreo da Universidade Federal de Uberlândia.

## Anatomia patológica dos tumores

### 1. Aspecto microscópico (classificados com o tipo celular)

Em 1931, Callender<sup>9</sup> propôs uma classificação dos melanomas malignos uveais baseada nos aspectos citológicos e histopatológicos. Segundo esta classificação, as células podem ser de dois tipos: fusiformes ou epitelióides:

- células fusiformes, mais coesas, podem ser do tipo A, com núcleo alongado, ou do tipo B, com núcleo globoso
- células epitelióides apresentam-se maiores e mais pleomórficas que as fusiformes, com formato poliédrico, pouco coesas e com nucléolo evidente.

De acordo com Callender e colaboradores,<sup>10</sup> os melanomas malignos da úvea foram classificados em seis grupos:

- quatro grupos de acordo com o tipo citológico (fusiforme A, fusiforme B, epitelióide e misto)
- dois grupos adicionais classificados de acordo com as características histopatológicas (fascicular e necrótico).

## Classificação Organização Mundial da Saúde / Zimmermam (1979):<sup>11</sup>

- o fusiforme A: 75% células fusiformes A e o restante fusiforme B
- o fusiforme B: 75% células fusiformes B e o restante fusiforme A
- o epitelióide: 75% células epitelióides e o restante A ou B
- o celularidade mista: 03 tipos de células.

A classificação original de Callender foi modificada por McLean e colaboradores<sup>12</sup> e, atualmente, prefere-se classificar os melanomas malignos da úvea em fusiformes, sem a distinção entre fusiforme A e B, e em mistos, eliminando-se o puramente epitelióide, uma vez que praticamente todos os melanomas uveais contém células fusiformes.

## 2. Aspecto macroscópico

- o aspecto de cogumelo: mais freqüente. A esclera, tecido fibroso rígido, evita a expansão do tumor externamente e, com isso, a membrana de Bruch que é fraca se rompe. O tumor então pode herniar através da rotura e crescer no espaço subretiniano, parecendo que existe um cordão de estrangulamento na área da membrana de Bruch. A retina que recobre o tumor geralmente está atrófica e a retina ao redor do tumor pode descolar pelo acúmulo de líquido seroso subretiniano, formando um descolamento seroso em bolsão<sup>1,2,13</sup>
- o difuso infiltrativo: menos freqüente. Padrão pouco usual de crescimento, onde o tumor cresce lateralmente sem que haja um grande aumento de espessura. Estes tumores tendem a invadir muito mais freqüentemente a esclera.<sup>1,13,14</sup>

O melanoma maligno de coróide formado por células mistas foi o tipo de tumor mais comumente encontrado nos pacientes avaliados pelo Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS).<sup>15</sup> Além do tipo histológico, muitos outros fatores patológicos têm valor prognóstico na mortalidade dos melanomas de coróide e corpo ciliar. Fatores desfavoráveis incluem o tamanho do tumor; a presença de alças e redes fibrovasculares no tumor; os valores calculados de parâmetros citomorfométricos (diâmetro nuclear, área nuclear, desvio padrão da área nuclear, diâmetro nucleolar, área nucleolar, desvio padrão da área nucleolar); a presença de invasão escleral; a ocorrência de extensão transescleral; o envolvimento do corpo ciliar; o alto índice de figuras de mitose do tumor; e um alto nível de pigmentação das células tumorais.

## Manifestações clínicas

Sintomas que variam de "vagos", tais como moscas volantes, metamorfopsia e fotopsias, a baixa evidente de visão, na dependência do topografia intra ocular da lesão, dor e defeitos de campo visual. Complicações tardias como glaucoma secundário, neovascularização da íris e extensão extra ocular podem ocorrer nos melanomas malignos de pólo posterior com franca atividade.<sup>8</sup> Hill et al<sup>17</sup> observaram que a queixa de perda visual é o sintoma mais freqüente nos portadores de melanoma de coróide.

## Diagnóstico

O melanoma de coróide representa um tumor com importante agressividade, onde o diagnóstico precoce pode modificar o prognóstico de vida do portador.<sup>2</sup> Na propedêutica do tumor ocular devem ser pesquisados minuciosamente os seguintes tópicos:

- i. **História:** questionar quanto a doenças neoplásicas sistêmicas, cirurgias prévias e problemas oculares
- ii. **Avaliação sistêmica:** risco de metástase (sítio primário extra ocular ou metástase à distância de melanoma primário ocular)
- iii. **Exame físico, enzimas hepáticas, raio-X de tórax, ultra-sonografia e tomografia computadorizada de abdome e mapeamento de fígado com radioisótopos**
- iv. **Exame do olho contralateral**
- v. **Exame ocular externo:** vasos episclerais dilatados, denominados vasos sentinela, revelam a localização do tumor no quadrante correspondente; mancha pigmentada episcleral, que



- pode representar infiltração escleral<sup>2</sup>
- vi. **Oftalmoscopia indireta:** mais importante método propedêutico na elucidação diagnóstica de um suspeito melanoma da coróide. Observa-se o aspecto cupuliforme com maior frequência, com espessamento circunscrito.<sup>1,7</sup> Segundo Kanski,<sup>6</sup> a oftalmoscopia indireta em olhos com meios claros é o suficiente para um diagnóstico preciso de melanoma de coróide na grande maioria dos casos
  - vii. **Retinografia colorida:** importante no acompanhamento de nevus e melanomas pequenos<sup>18</sup>
  - viii. **Angiofluoresceínoграфия:** sem padrão patognomônico, auxilia no diagnóstico diferencial entre o melanoma e pseudomelanoma<sup>2,7</sup>
  - ix. **Ultra-sonografia:** informa com precisão o tamanho, localização e extensão da lesão, sendo de especial importância na presença de meios opacos. Pode também demonstrar massas relativamente pequenas de extensão extra-ocular<sup>19,20</sup>
    - o modo A: observa-se, na área do tumor, uma alta amplitude inicial, seguida de progressiva atenuação do eco, formando o chamado ângulo "kappa"
    - o modo B: a massa coroidal mostra silêncio acústico e escavação coroidal
    - o em casos de ruptura da membrana de Bruch, o tumor apresenta a forma de cogumelo.<sup>21</sup>
  - x. Tomografia computadorizada e ressonância magnética: detecção de extensão extra ocular ou tumor orbitário provocando indentação ocular. A ressonância tem a vantagem em relação a tomografia computadorizada de detectar pequenas extensões extra oculares.<sup>22</sup>

#### Diagnóstico diferencial<sup>23,24</sup>

- Nevus de coróide
- Carcinoma metastático em coróide
- Hemangioma da coróide circunscrito
- Melanocitoma de nervo óptico
- Osteoma de coróide
- Neurilenoma (schwannoma)
- Leiomioma
- Hemangioma capilar da retina
- Hemangioma cavernoso da retina
- Lesões não tumorais, como: degeneração senil de mácula, descolamento hemorrágico da retina, descolamento e efusão de coróide
- Lesões inflamatórias, como: esclerite posterior e granulomas corio-retinianos
- Lesões císticas, como: retinosquise degenerativa e cistos da íris e corpo ciliar.

#### Tratamento

Apesar da enucleação ter sido considerada o tratamento de escolha para o melanoma da coróide por muitos anos, a hipótese de que poderia atuar como um fator promotor da disseminação de células tumorais, através de sua ejeção para a corrente sanguínea, aumentando a incidência de metástases e piorando o prognóstico sistêmico, impulsionou o desenvolvimento e a crescente utilização de outras modalidades terapêuticas.<sup>25</sup> Outro fator que contribuiu para o tratamento conservador, foi o número grande de olhos portadores de lesões benignas enucleados por diagnóstico errôneo de melanoma de coróide. O reconhecimento do estado de dormência de vários melanomas, com mínima tendência ao crescimento e disseminação metastática e a não comprovação de que a enucleação apresente melhora prognóstica quando comparada a outra modalidade também influenciou nesta pesquisa.<sup>26,27</sup> A conduta deve ser individualizada para cada caso. Fatores como acuidade visual, tamanho do tumor, condição do olho oposto, condições gerais do paciente devem ser considerados. O principal fator determinante do tipo de tratamento a ser utilizado é o tamanho da lesão tumoral.<sup>2,18</sup>

- **Tratamento ocular:** estudos indicam o uso de Termoterapia Transpupilar (TTT) para um grupo selecionado de pacientes com melanomas de coróide pequenos (lesões até 4 mm de altura),<sup>28,29</sup> com base pequena (menos de 10 mm de diâmetro), com margens distintas, e

com mínimo ou nenhum contato com o nervo óptico.

Para tumores grandes, amelanocíticos ou tumores que encostam no nervo óptico mais do que 3 horas (90 graus); ou quando não há controle do melanoma após 03 sessões de TTT, outros métodos devem ser utilizados.<sup>29</sup> A braquiterapia ou radioterapia com placas radioativas episclerais são técnicas utilizadas em tumores de 4 a 10 mm de altura.<sup>2,7,18,30</sup> A ausência de diferença significativa entre a taxa de sobrevivência de portadores de melanoma de coróide, tratados por enucleação ou braquiterapia, associada à possibilidade de conservação do globo ocular, muitas vezes com visão útil, levaram à crescente preferência deste método terapêutico,<sup>30</sup> sendo a forma de tratamento mais utilizada em vários centros.

- **Tratamento cirúrgico:** lesões coroidianas bem delimitadas de tamanho pequeno ou médio (menos de 16 mm de diâmetro), não se estendendo por mais de 7 mm posteriormente ao equador e não existindo evidências de disseminação retiniana e/ou vítrea, a ressecção local do tumor poderá ser proposta como opção terapêutica. Entretanto, os melhores resultados são obtidos quando o tumor tem menos de 12 mm de diâmetro, não se estendendo por mais de 4 mm posteriormente ao equador e não envolvendo a pars plana.<sup>31</sup> Hoje a técnica utilizada é a exérese em bloco (ressecção escleral) associada a vitrectomia via pars plana.<sup>32,33</sup> A enucleação é utilizada atualmente numa frequência muito menor que outrora e em casos selecionados. A indicação é para melanomas que estejam exibindo crescimento e sejam grandes o suficiente para contra-indicar qualquer outra forma de tratamento conservador; a presença de severo glaucoma neovascular secundário; descolamento de retina; e tumores que apresentam sinais de invasão do nervo óptico.<sup>2,7,18</sup> A exenteração da órbita ocasionalmente é realizada em pacientes com invasão extraescleral extensa do tumor ou em casos de recorrência local após enucleação. Entretanto, evidências sugerem que esta medida agressiva não aumenta a sobrevivência quando comparada com casos semelhantes submetidos a tratamentos mais conservadores. Uma abordagem cirúrgica menos mutilante associada à radioterapia pode ter resultado semelhante.

De acordo com Erwenne,<sup>34</sup> a conduta nos casos de melanoma de coróide deve ser a seguinte:

1. **Paciente sem qualquer sinal de doença metastática:**
  - tumores de até 3 mm de espessura: observação periódica
  - tumores de 3 a 8 mm de espessura e base de até 15 mm - braquiterapia
  - tumores com mais de 8 mm de espessura
    - se base de até 15 mm: ainda pode-se tentar braquiterapia (prognóstico reservado)
    - se a base for maior que 15 mm: indicado enucleação.
2. **Paciente com sinal de doença metastática:** observação ou enucleação se o olho for doloroso.

Segundo Kanski,<sup>6</sup> alguns autores utilizam radioterapia prévia à enucleação na tentativa de reduzir o risco subsequente de disseminação metastática. A radioterapia pré-cirúrgica teria como intuito esterilizar o tumor, diminuindo o potencial reprodutivo das células tumorais que eventualmente fossem disseminadas durante o ato cirúrgico, reduzindo o número de células viáveis abaixo do necessário para reiniciar o crescimento tumoral.<sup>35,36</sup> Os melanomas da coróide não são quimiossensíveis. O método quimioterápico mais utilizado em seus portadores tem sido a quimioterapia intra-arterial hepática com embolização venosa para controle de metástases nesse órgão.<sup>34</sup> Os resultados são pobres e a sobrevivência dos portadores de metástases de melanomas intra-oculares tem sido estimada em 6 meses.

### Sobrevivência

Em relação ao tamanho temos sobrevivência de 20 anos de 80% para os pequenos e 40% para os grandes sem uso de radioterapia prévia.<sup>37</sup> O prognóstico parece ser pior nos pacientes com mais de 65 anos.<sup>6</sup> Em 32 anos de seguimento, observou-se valor de sobrevivência estimado em 80% para o total de pacientes enucleados.<sup>38</sup> Em um estudo de Chojniak et al,<sup>40</sup> um grupo de pacientes portadores de melanoma de coróide, com tamanho médio de 13,3 mm no maior diâmetro basal e 10,2 mm de espessura, foi submetido à enucleação simples, com seguimento entre 6 e 155 meses. Ao final deste período, 18 pacientes estavam vivos sem doença (62,1%); 1 estava vivo com

doença metastática em atividade (3,5%); 6 tiveram óbito por doença metástica (20,1%) e 4 perderam o seguimento (13,8%). De acordo com Hayton et al,<sup>39</sup> o acompanhamento desses pacientes precisa ser longo, pois as metástases podem ocorrer até 10 anos após o diagnóstico. Aproximadamente 20% dos pacientes enucleados desenvolvem doença metastática, com elevada prevalência em fígado, de 24 a 36 meses após a enucleação, mesmo que a doença nessa ocasião seja restrita ao globo ocular.<sup>9</sup> A sobrevida em pacientes com metástase pulmonar geralmente é menor que 1 ano, e menor que 3 meses quando há acometimento hepático.<sup>6</sup>

#### **Necessidade de diagnóstico precoce**

É importante salientar as dimensões do tumor no momento do diagnóstico, pois o melanoma de coróide é um tumor de crescimento lento, levando cerca de 5 anos para atingir grandes dimensões (> 15 mm).<sup>41</sup> Acreditamos que a situação sócio cultural desses pacientes, caracterizada pela desinformação e até mesmo a dificuldade de atendimento contribuem para o diagnóstico da lesão em um fase avançada, limitando as opções terapêuticas e tornando frustrante a evolução de uma neoplasia ocular potencialmente tratável, pois os pacientes portadores de tumores oculares podem ter um pior prognóstico visual e sistêmico na ocorrência de atraso diagnóstico e terapêutico. De acordo com Baddini-Caramelli et al,<sup>42</sup> dois fatores principais contribuem para esse atraso: a falta de informação do doente ou de seu responsável (quando se trata de criança) com relação à importância do quadro clínico, ocorrendo estreita ligação com o baixo grau de instrução, e o atraso na decisão de procurar auxílio médico decorrente da conhecida dificuldade de acesso aos serviços públicos de saúde.

Apesar da raridade, mas diante a gravidade dessa neoplasia, consideramos a relevância da oftalmoscopia indireta no diagnóstico, bem como a necessidade de um esclarecimento da população em relação à significância das alterações oculares e visuais (a exemplo do realizado na Campanha Nacional de Prevenção da Cegueira e na Campanha Olho no Olho no Brasil), pois, na grande maioria dos casos, é suficiente para detectar precocemente o tumor, melhorando o prognóstico e ampliando as opções terapêuticas.

#### **Casuística na Universidade Federal de Uberlândia**

Em janeiro de 2002, publicamos um artigo<sup>43</sup> com objetivo de mostrar os resultados de avaliação, conduta e evolução com a população de pacientes portadores de melanoma de coróide atendidos no período de 01/01/1994 a 01/01/2000 no Ambulatório de Retina e Vítreo da Universidade Federal de Uberlândia - MG. Realizamos uma análise retrospectiva de 7 prontuários de pacientes com diagnóstico de melanoma de coróide, analisando: idade, sexo, cor, sintomas e duração, métodos de diagnóstico, tratamento realizado, tamanho e tipo do tumor e evolução. Não existiu diferença em relação ao sexo, e a idade média dos pacientes foi de 58,5 anos. O tumor predominou em brancos (66,5%) e baixa de acuidade visual foi o sintoma mais freqüente (66,5%). O diagnóstico deveu-se principalmente à oftalmoscopia indireta (66,5%) e todos realizaram ultrassonografia (USG). Todos pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico, pois apresentavam tumores grandes (maior diâmetro basal superior a 12 mm à USG). O tipo mais freqüente foi o de celularidade mista (50%) e o tamanho médio dos tumores foi de 20,50 mm de maior diâmetro basal e 15,16 mm de espessura. O seguimento variou entre 8 meses e 5 anos. Dois pacientes apresentaram metástase a distância e evoluíram a óbito. Todos pacientes foram diagnosticados com o tumor em um estágio avançado, necessitando tratamento cirúrgico, com 2 pacientes desenvolvendo metástase à distância e evoluindo a óbito. Ressaltamos a importância da oftalmoscopia indireta em função da malignidade do tumor e da possibilidade do diagnóstico precoce, ampliando as opções de tratamento e melhorando seus resultados.

Entre 02/01/2000 e 10/08/2003 foram diagnosticados mais 2 casos de melanoma em nosso serviço, um homem e uma mulher, sendo 1 em um jovem melanodérmico. Como se tratavam de tumores grandes à USG, ambos foram submetidos a enucleação. Estes pacientes encontram-se em acompanhamento ambulatorial sem evidências de metástases à distância.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Mc Lean IW, Zimmermann LE, Jakobiec FA. Atlas of tumor pathology. Tumors of the eye and ocular adnexa. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1994:101- 35.

2. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors : a text and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:117-207.
3. Schellini SA, Jorge EN, Milanezi, MFG, Marques MEA. Melanoma de coróide na criança - relato de caso e revisão da literatura. Arq Bras Oftalmol 1996; 59:625-28.
4. Coleman DJ, Silverman RH, Rondeau MJ et al. Ultrasonic tissue characterization of uveal melanoma and prediction of patient survival after enucleation and brachytherapy. Am J Ophthalmol 1991; 112:682-88.
5. Cruickshanks KJ, Fryback DG, Nondahl DM et al. Treatment Choice and Quality of Life in Patients With Choroidal Melanoma. Arch Ophthalmol 1999; 117:461-67.
6. Kanski JJ. Tumor of the Eye. In: Kanski JJ. Clinical Ophthalmology: a systematic approach, 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994; capítulo 7, 201-32.
7. Chard DH. In: Clinical Ocular Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997:89- 171.
8. Singh AD, Donoso LA. Genetics aspects of uveal melanoma. Int Ophthalmol Clin 1993;33:47-52.
9. Callender GR. Malignant melanotic tumors of the eye: A study of histologic types in 111 cases. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1931;36:131-42.
10. Callender GR, Wilder HC, Ash JE. Five hundred melanomas of the choroid and ciliary body: Followed five years or longer. Am J Ophthalmol 1942;25:562-7.
11. Zimmermann LE, Sobin LH. Histological typing of tumours of the eye and adnexa. International histological classification of tumors. Nr 24. WHO. Geneva 1980.
12. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. Am J Ophthalmol 1983;96:502-9.
13. Mc Lean IW, Zimmerman LE, Evans RM. Reappraisal of Callender's spindle A type of malignant melanoma of choroidal and ciliary body. Am J Ophthalmol 1977;95:48-58.
14. Font RL, Spaulding AG, Zimmermann LE. Diffuse infiltrating melanoma of uveal tract: a clinicopathologic report of 54 cases. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1968;72:877-94.
15. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Histopathologic Characteristics of Uveal Melanomas in Eyes Enucleated From the Collaborative Ocular Melanoma Study. COMS Report No. 6. Am J Ophthalmol 1998; 125:745-66.
16. Shields JA, Augsburger JJ, Brown GC, Stephens RF. The differential diagnosis of posterior uveal melanoma. Ophthalmology. 1980;87:518-22.
17. Hill JC, Stannard C, Bowen RM. Ciliary body malignant melanoma in a black child. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1991; 28:38-40.
18. Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma - Major review. Surv Ophthalmol 1991;36:161-5.
19. Byrne SF, Green RL. In: Ultrassound of eye and orbit. St Louis: Mosby 1992:133- 201.
20. Guthoff R, Berger R, Helmek K. Combined b-scan ultrasonography and doppler frequency analysis in the examination of intraocular tumours and central retinal vessels. Invest Ophthalmology 1985;92:1763-67.
21. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1992:159-60.
22. De Potter P, Gonzales CF, Flanders AE, Shields JA, Shields CL. Imaging studies of intraocular tumors. In: Alberti WE & Sagerman RH. Radiotherapy of intraocular and orbital tumors. Heidelberg, Springer - Velarg 1995:295-309.
23. Santo RM, Bechara SJ. Tumores intra-oculares. Arq Bras Oftalmol 1998; 61:242-55.
24. Shields JA, Shields CL. Intraocular tumors: a text and atlas. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1992, 138-53.
25. Zimmermann LE, Mc Lean IW. Statistical analysis of follow-up date concerning uveal melanomas and the influence of enucleation. Ophthalmology 1980;87:557-64.
26. Seigel D, Myres M, Ferris F. Survival rates after enucleation of eyes with malignant melanoma. Am J Ophthalmol 1989;89:319-22.
27. Shields JA, Shields CL. Current alternatives in the management of posterior uveal melanomas. Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol 1990;42:938-44.
28. Shields CL, Shields JA, Cater J, Lois N, Deltein C, Günduz K, Mercado G. Transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: tumor control and visual results in 100 consecutive cases. Ophthalmology 1998;105:581-90.
29. Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases. Ophthalmology 2002;109:225-34.
30. Jampol LM, Moy CS, Murray TG, Reynolds SM, Albert DM, Schachat AP, Diddie KR, Engstrom RE Jr, Finger PT, Hovland KR, Joffe L, Olsen KR, Wells CG. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19. Ophthalmology 2002;109:2197-206.
31. Shields JA, Shields CL, Shan P, Sivalingam V. Partial lamellar scleralulectomy for ciliary body and choroidal tumors. Ophthalmology 1991;98:971-83.
32. Peyman GA, Juarez CP, Dimand JG, Raichand M. Ten years experience with eye wall resection for uveal malignant melanomas. Ophthalmology 1984;91:1720-5.
33. Moreira Jr CA, Ramos ARB, Wahab SA, Santos FS. Ressecção cirúrgica em bloco de melanoma de coróide. Arq Bras Oftalmol 1996;59:88-91.
34. Erwenne CM. Os métodos de tratamento e as rotinas em tumores intra-oculares. Arq Bras Oftalmol 1998; 61:602-7.
35. Char DH, Phillips TL. The potential for adjuvant radiotherapy in choroidal melanoma. Arch Ophthalmol 1982; 100:257-8.
36. Powers WE, Palmer LA. Biologic basis of pre-operative radiation treatment. Radiology 1968; 102:176-92.

37. Gamel JW, Mclean IW, Greenberg RA. Interval-by-interval Cox-Model analysis of 3.680 cases of intraocular melanoma shows a decline in the prognostic value of size and cell type over time after tumor excision. *Cancer* 1988; 61:574-9.
38. Migdal C. Effect of the method of enucleation on the prognosis of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:385-88.
39. Hayton S, Lafreniere R, Jerry LM et al. Ocular melanoma in Alberta: a 38 year review pointing to the importance of tumor size and tumor histology as predictors of survival. *J Surg Oncol* 1989; 42:215-18.
40. Chojniak MMM, Salvajoli JV, Saba LB et al. Melanoma de coróide: estudo de sobrevida - Enucleação simples x Enucleação com radioterapia prévia. *Arq Bras Oftalmol* 1995; 58:50-5.
41. Sahel JA, Pesavento R, Frederick AR et al. Melanoma arising de novo over a 16 month period. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:381-5.
42. Baddini-Caramelli C, Rotenberg M, Avakian A et al. Tumores oculares: fatores de atraso no atendimento oftalmológico. *Arq Bras Oftalmol* 1997; 60:604-7.
43. Arcieri ES, Fonseca D, França ET, Braga EF, Ferreira MA. Estudo de melanoma de coróide na Universidade Federal de Uberlândia. *Arq Bras Oftalmol* 2002;65:89-93.

---

## **TERAPIA BASICA CON ETOPOSIDO Y DE MANTENIMIENTO CON INTERFERON-ALFA EN LA HISTIOCIDITIS DE CELULAS DE LANGERHANS. UNA COMUNICACION DE 3 CASOS**



**Dra. Srdjana Culic**

**Columnista Experto de SIIC**

Head of Department of Hematology, Oncology, Immunology and Genetics

**Institución:**

Clinical Hospital Split, Split, Spinciceva, Croacia

### **Introducción**

La histiocitosis de células de Langerhans (HCL) es una enfermedad de etiología desconocida con un curso clínico impredecible. Afecta principalmente a niños pequeños, con mayor frecuencia de entre 1 y 3 años. El cuadro clínico varía desde lesiones óseas solitarias hasta un síndrome similar a la leucemia potencialmente fatal, con signos de disfunción de los órganos involucrados; o adquiere formas intermedias con lesiones características en hueso, piel y membranas mucosas (1). La morfología y el fenotipo de las células de Langerhans (CL) encontradas en las lesiones son similares a las CL dendríticas presentadoras de antígenos halladas en la piel y otros órganos. Las células afectadas expresan la glucoproteína CD1a, la proteína S-100 y los gránulos de Birbeck (2). Diversas citoquinas parecen tener un papel en la patogénesis de las lesiones de la HCL ya que en éstas se encontraron citoquinas proinflamatorias como las interleuquinas (IL) 6, 2, 1 y 8, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor de inhibición linfocitaria (LIF) (3). No se ha probado que la infección viral sea un factor etiológico clave, aunque algunos virus pueden inducir la producción de citoquinas y estimular el crecimiento de las CL patológicas (4). El tratamiento de la HCL está adaptado, generalmente, a la extensión de la enfermedad. Los pacientes de alto riesgo, con un comienzo temprano de los síntomas y compromiso multiorgánico son tratados, a menudo, en forma sistémica con corticoides y citostáticos. Se han utilizado diferentes estrategias terapéuticas y drogas diversas en estos pacientes, pero hay pocos estudios que comparen la eficacia individual de cada agente. En el primer ensayo quimioterapéutico aleatorizado, el etopósido (VP-16), cuya efectividad en la HCL había sido demostrada previamente (5), tuvo eficacia similar a la de la vinblastina en el tratamiento de la forma multisistémica (6). El interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) también fue usado en pacientes con HCL multisistémica. En la mayoría de las comunicaciones, esta droga fue administrada como terapia de salvataje en casos con recurrencias o fracaso a las terapias convencionales. Los enfermos que respondieron al fármaco, recibieron el IFN- $\alpha$  durante extensos períodos de tiempo (7,8).

En este informe, presentamos 3 pacientes con HCL multisistémica tratados con VP-16 e IFN-  $\alpha$ . El diagnóstico se confirmó mediante la tinción inmunohistoquímica positiva para la proteína S-100 y la presencia de gránulos de Birbeck en las células patológicas (9). Todos los enfermos tuvieron títulos altos de IgG contra los antígenos de cápside viral (VCA) y nucleares (EBNA) del virus de Epstein Barr (EB) y contra citomegalovirus (CMV). Todos fueron tratados con VP-16 (200 mg/m<sup>2</sup> en 3 días consecutivos) por 15 ciclos con 3 semanas de intervalo, como recomienda el protocolo italiano AIEOP-ICL 89 (10), seguido por una terapia de mantenimiento con INF-  $\alpha$  a 3.000.000 UI/m<sup>2</sup> por día. El INF-  $\alpha$  se administró en forma subcutánea por un año y luego 3 veces por semana durante 3 meses.

## Informe de 3 casos

### *Caso 1*

Una niña de 2 años ingresó en nuestro departamento con fiebre alta, aumento de los ganglios linfáticos (submandibulares, occipitales, axilares e inguinales) sin hepatomegalia o esplenomegalia y líquido cefalorraquídeo (LCR) normal. Las radiografías de cráneo y huesos largos mostraron lesiones osteolíticas múltiples y la médula ósea (MO) estaba infiltrada por múltiples histiocitos que evidenciaron fagocitosis de eritrocitos y leucocitos. Luego de completarse la quimioterapia con VP-16, alcanzó remisión parcial, mientras que la completa la consiguió después de 3 meses de terapia de mantenimiento con INF-  $\alpha$ . La niña se encuentra actualmente sin signos de enfermedad, luego de 9 años de terminado el tratamiento.

### *Caso 2*

Una niña de 4 meses se presentó con fiebre alta, anemia, leucocitosis con linfomonocitosis, aumento de los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales bilaterales, hepatomegalia (4 cm) y esplenomegalia (2 cm). El LCR y las radiografías de cráneo y huesos largos fueron normales. El frotis de médula ósea mostró incremento de los histiocitos con eritrofagocitosis. Al finalizar la quimioterapia con VP-16 alcanzó la remisión completa que se mantiene aún después de 6 años sin tratamiento.

### *Caso 3*

Una niña de 9 meses se presentó con fiebre alta y gran aumento de los ganglios linfáticos submandibulares y cervicales. También se encontraron adenomegalias axilares e inguinales bilaterales junto con hepatomegalia (4 cm) y esplenomegalia (3 cm). Las radiografías de cráneo y huesos largos y el LCR fueron normales. Al final de la quimioterapia con VP-16 alcanzó la remisión completa que se mantiene luego de 4 años sin tratamiento.

## Discusión

Se han considerado varias hipótesis para explicar la etiología de la HCL. El papel de las citoquinas y los agentes virales fueron investigados en forma completa (3,4). La demostración de clonalidad de las lesiones de la HCL promueve el interrogante de si se trata de un trastorno neoplásico. Sin embargo, en ausencia de evidencia precisa de la etiología de la HCL, el tratamiento de la enfermedad diseminada aún provoca controversias.

Todos los pacientes presentados en este trabajo fueron pequeños y con compromiso multiorgánico al comienzo de la HCL, dos de ellos con signos obvios de disfunción orgánica.

De este modo, es posible incluirlos dentro de un grupo de alto riesgo y mal pronóstico, especialmente si la respuesta a la terapia inicial es escasa (6). Nuestros enfermos respondieron a la quimioterapia inicial, aunque uno de ellos (caso 1) aún tenía signos de patología al final del tratamiento programado con etopósido. Todos nuestros pacientes permanecieron libres de enfermedad por varios años después de finalizada la terapéutica.

Aunque la serie de casos presentada es pequeña, nuestros resultados indican que el IFN-  $\alpha$  puede evitar las recurrencias en pacientes de alto riesgo con HCL. La tolerabilidad del IFN-  $\alpha$  fue excelente, registrándose, como era de esperar, un leve ascenso en la temperatura corporal durante la primera semana de tratamiento.

Las dosis acumulativas de etopósido en todos los enfermos fueron de 9 g/m<sup>2</sup> en un período de 45 semanas, sin efectos adversos graves o toxicidad después de varios años. Debido a que el primer ensayo aleatorizado HCL-1 demostró posteriormente que el etopósido no tiene ventajas sobre la vinblastina (6) y hay preocupación acerca de su potencial leucogenicidad, deben considerarse

regímenes terapéuticos alternativos.

Se requieren estudios prospectivos, aleatorizados, para confirmar la eficacia del IFN-  $\alpha$  en evitar las recurrencias en pacientes que necesitan quimioterapia. Actualmente, se encuentra disponible un IFN-  $\alpha$  (en pegilación) de larga duración con farmacocinética más favorable, que quizá debería usarse en tales estudios.

## BIBLIOGRAFIA

1. Egeler RM, D'Angio GJ: Langerhans cell histiocytosis. *The Journal of Pediatrics*. 1995;127(1):1-11.
2. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans Cell and the LCH cell. *Br.J. Cancer*. 1994;70(Suppl 23):4-10.
3. Kannourakis G, Abbas A. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis. *Br.J.Cancer*. 1994;70(Suppl 23):37-40.
4. McClain K, Weiss AR. Viruses and Langerhans Cell Histiocytosis: Is there a Link? *Br.J.Cancer*. 1994;70(Suppl 23):34-36.
5. Broadbent V, Pritchard J, Yeomans E: Etoposide (VP-16) in the treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X). *Med Pediatr Oncol*. 1989;17: 97-100.
6. Gadner H, Grois N, Arico M, et al. LCH I: A randomized trial for multisystem Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatrics* (in press).
7. Jakobson AM, Kreuger A, Hagberg H, Sundström C. Treatment of Langerhans Cell histiocytosis with alpha-interferon. *Lancet*. 1987;2:1520-1521.
8. Sato Y, Ikeda Y, Ito E, Miyano T, Kawauchi K, Yokoyama M, Kamata Y. Histiocytosis X: Successful Treatment with Recombinant Interferon-Alfa A. *Acta Paediatr Jpn*. 1990;32:151-154.
9. Chu T, D'Angio GJ, Favara BE, Ladisch S et al. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*. 1987;1:208-209.
10. Ceci A, de Terlizzi M, Colella R, Balducci D, Toma MG, Zurlo MG, Macchia P, Mancini A, Indolfi P, Locurto M et al. Etoposide in recurrent childhood Langerhans' cell histiocytosis: an Italian cooperative study. *Cancer*. 1988;62(12):2528-31.

---

Trabajos Distinguidos, Serie Oncología,  
integra el Programa SIIC-ASARCA de Educación Médica Continuada