



ARTÍCULO ORIGINAL

Terapia fotodinámica en el tratamiento primario del melanoma coroideo

Jesús Hernán González-Cortés,¹ Francisco Sepúlveda-Cañamar,² Josué Rodríguez-Pedraza,¹ Jesús Mohamed-Hamsho¹

¹ Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N. L., México

² Unidad Médica de Atención Ambulatoria, Instituto Mexicano del Seguro Social, San Pedro Garza García, N. L., México

Recibido: Marzo 2013. Aceptado: Junio 2013

PALABRAS CLAVE

Melanoma coroideo, terapia fotodinámica, verteporfina, México.

Resumen

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina, como tratamiento primario en el melanoma coroideo (MC) intraocular.

Métodos: Seis ojos de seis pacientes con diagnóstico de MC fueron tratados en forma primaria, mediante TFD con verteporfina. El control de seguimiento de los pacientes fue en un periodo de seis a 18 meses. Se realizaron en el pre y postratamiento ultrasonido, fotografías, angiografía con fluoresceína y tomografía de coherencia óptica.

Resultados: En cuatro ojos la disminución de tamaño y estabilidad del MC fue lograda con una aplicación del tratamiento. Un ojo requirió de dos retratamientos para obtener el mismo efecto, y debido al crecimiento de la tumoración, la enucleación de un ojo en el sexto paciente fue necesaria. No se presentaron complicaciones oculares o sistémicas debido a la TFD con verteporfina, ni datos de enfermedad metastásica después de 18 meses del tratamiento.

Conclusiones: La TFD con verteporfina parece ser una alternativa eficaz y segura en el tratamiento del MC. Estudios en un grupo más grande de pacientes y con periodos más prolongados de seguimiento son necesarios para confirmar nuestros resultados.

Correspondencia: Dr. Jesús Hernán González Cortés. Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Av. Madero y Gonzalitos s/n, Colonia Mitras Centro, Monterrey, N. L., México. Teléfono: (81) 8346 9259. Fax: (81) 8348 7229. Correo electrónico: drjesusgzz@gmail.com

KEYWORDS

Choroidal melanoma, photodynamic therapy, Verteporfin, Mexico.

*Photodynamic therapy for primary treatment of choroidal melanoma***Abstract**

Objective: To evaluate the safety and effectiveness of Photodynamic Therapy (PDT) using Verteporfin as a primary treatment on choroidal melanoma (CM).

Methods: Six eyes of six patients with the diagnosis of CM were primary treated with PDT with Verteporfin. Patients were in control during a period of six to 18 months. Ultrasound, color photos, fluorescein angiography and ocular coherent tomography were evaluated in pre and post treatment period.

Results: Decrease in size and stabilization of CM was achieved with one single treatment, one eye required two more treatments and one continued to grow, which led to enucleation. No signs of ocular or systemic complication due to PDT-V were shown and no signs of metastatic disease were found after 18 months of treatment.

Conclusions: PDT with Verteporfin appears to be a safe and effective treatment alternative for CM. Additional studies with more patients and longer follow up to confirm our results are needed.

Introducción

La incidencia del melanoma coroidal (MC) en los pacientes caucásicos oscila entre 0.49 y 0.75 casos por cada 100 000 habitantes al año, aproximadamente seis casos por cada millón de habitantes al año. Aproximadamente 1 500 nuevos casos de MC se presentan en los Estados Unidos cada año; éste corresponde al cáncer ocular primario más frecuente en el adulto.¹

La meta del tratamiento en el MC se basa en un balance estrecho entre preservar el globo ocular, mantener una buena agudeza visual y evitar las metástasis. Diferentes alternativas como la enucleación, la radioterapia (teleterapia y braquiterapia), la resección quirúrgica, la crioterapia, la fotocoagulación láser y la terapia transpupilar térmica entre otras, han sido utilizadas en el tratamiento del MC.

El Estudio en Colaboración de Melanoma Ocular (COMS, por sus siglas en inglés) compara tasas de supervivencia y complicaciones de tratamiento basadas en diferentes alternativas terapéuticas en pacientes con MC, dependiendo además de los diferentes tamaños de los tumores.¹⁻⁵ Entre 1970 y 1985 surgió la alternativa en el tratamiento del MC utilizando la terapia fotodinámica (TFD), en base a la hematoporfirina como fotosensibilizador; sin embargo, no fue convincente debido a la falta de selectividad del colorante y también a los diferentes efectos secundarios del mismo.⁶ Estos problemas parecen ser superados por la verteporfina (fotosensibilizador de última generación). Diferentes estudios en el tratamiento del MC en animales y en humanos, han demostrado su seguridad y eficacia.⁷⁻⁹

En México no existe tratamiento alterno a la enucleación para el control del MC, por lo tanto no es posible preservar el globo ocular y mantener una buena agudeza visual. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la TFD con verteporfina, como tratamiento primario en el MC.

Métodos

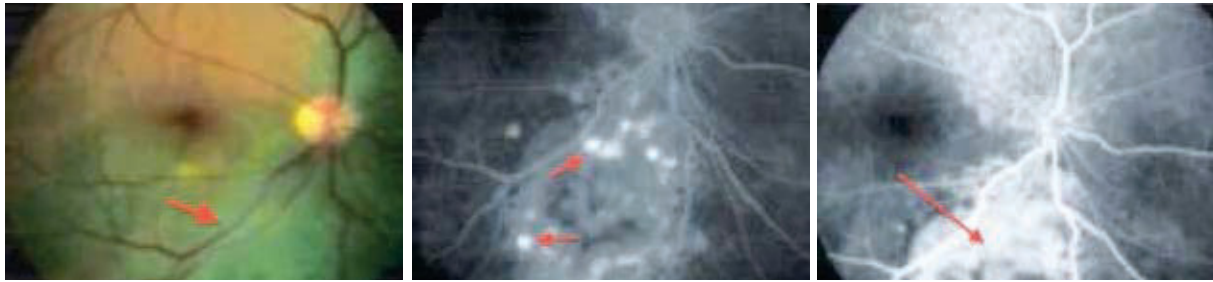
Seis ojos de seis pacientes, dos de sexo masculino y cuatro de sexo femenino, entre los 41 y 65 años de edad, de diferentes centros regionales (IMSS, ISSSTELEON y Hospital Universitario) fueron incluidos en nuestro estudio.

La agudeza visual de los ojos afectados previos al tratamiento oscilaron entre cuenta dedos a 1 m y 20/20; cuatro ojos con MC pequeño (entre 1.0 y 3.0 mm de alto apical y por lo menos 5.0 mm de diámetro basal); y dos con MC mediano (entre 2.5 y 10 mm de alto apical y no mayor a 16 mm de diámetro basal). Se presentó desprendimiento de retina seroso asociado en tres ojos, con involucro macular en uno de ellos.

Ningún ojo había sido previamente tratado. Todos los pacientes firmaron la hoja de consentimiento informado, respetando la Norma Oficial Mexicana sobre los derechos de los pacientes a conocer todo sobre su enfermedad y los posibles tratamientos para ser atendidos. Fotografías del fondo de ojo, angiografía con fluoresceína de sodio y ultrasonido en sus dos modalidades (modo A y B) fueron realizadas en todos los ojos afectados antes del tratamiento. En un ojo se realizó además angiografía con verde de indocianina. Los mismos estudios fueron realizados durante el seguimiento al tratamiento, el cual fue de un periodo de seis a 18 meses. Una tomografía de coherencia óptica (OCT) se realizó en dos ojos, en uno para documentar resolución del melanoma y en otro, el desprendimiento de retina seroso con involucro macular.

El tratamiento utilizó un láser diodo (Zeiss®) que emite una longitud de onda de 692 nm, directamente sobre el MC, posterior a la inyección intravenosa de 6 mg/m² de verteporfina (Visudyne®, Laboratorio Novartis). Se utilizó un tamaño de disparo con el diámetro máximo para cubrir la dimensión total del tumor, siendo en ocasiones necesario aplicar varios disparos para envolver por completo la lesión. En todos los casos se realizaron dos exposiciones de 83 segundos por sector.

Figura 1. Fondo de ojo que muestra melanoma coroideo en región inferotemporal. La angiografía con NaF demuestra la actividad del tumor con puntos hiperfluorescentes y zonas de fuga de la fluoresceína.



Los criterios de respuesta al tratamiento fueron los siguientes: comportamiento del tamaño del tumor (porcentaje de disminución en diámetro basal), comportamiento del desprendimiento de retina seroso, comportamiento de los hallazgos angiográficos (fugas que denoten actividad), preservación del globo ocular y la aparición de metástasis sistémicas. Los criterios de retratamiento fueron la reactivación del tumor y/o redespaldamiento de retina serosa.

Resultados

Cuatro ojos mostraron estabilidad con disminución importante en el tamaño del MC (del 24% al 47%) durante el primer y tercer mes después del tratamiento, manteniendo la estabilidad durante los 18 meses de seguimiento. Un ojo mostró estabilidad con leve disminución en el tamaño del tumor (8.1%), y un ojo mostró resolución total del tumor (100%) al tercer mes de tratamiento, manteniendo inactividad durante los meses de seguimiento (Figuras 1, 2 y 3). El desprendimiento de retina serosa asociado mostró la resolución total (100%) en todos los pacientes, a los tres meses de seguimiento (Figura 4). La Tabla 1 muestra el comportamiento de los criterios de respuesta al tratamiento, en todos los pacientes durante los primeros tres meses.

Debido a la reaparición del desprendimiento de retina serosa con involucro macular, un paciente requirió de la necesidad de dos retratamientos, a los cuatro y 12 meses de seguimiento. Después de 18 meses de seguimiento, el MC se mantiene inactivo y la mácula aplicada (Figura 5). Un ojo mostró a los dos meses del tratamiento, una nueva lesión en sitio diferente al previamente tratado; esta lesión fue sometida bajo los mismos criterios y al igual que la lesión previa, se demostró resolución total a las tres semanas del tratamiento (Figura 6). Debido a la reactivación, al crecimiento del MC (mediano) y al redespaldamiento seroso exagerado, fue necesaria la enucleación del ojo de un paciente. Sin embargo, el paciente mostró estabilidad del tumor con retina re aplicada durante nueve meses de seguimiento.

La agudeza visual se mantuvo estable en dos ojos (20/20), mejoró en tres (de cuenta dedos a 1 m a 20/200; 20/80 a 20/25 y 20/40 a 20/20), y en uno disminuyó de 20/200 a percepción de luz (paciente que requirió la enucleación). No se reportaron complicaciones locales o sistémicas asociadas con la terapia, tampoco fueron reportados datos de metástasis sistémica del MC en ningún paciente.

Figura 2. Ultrasonido modo A y B, previos al tratamiento.

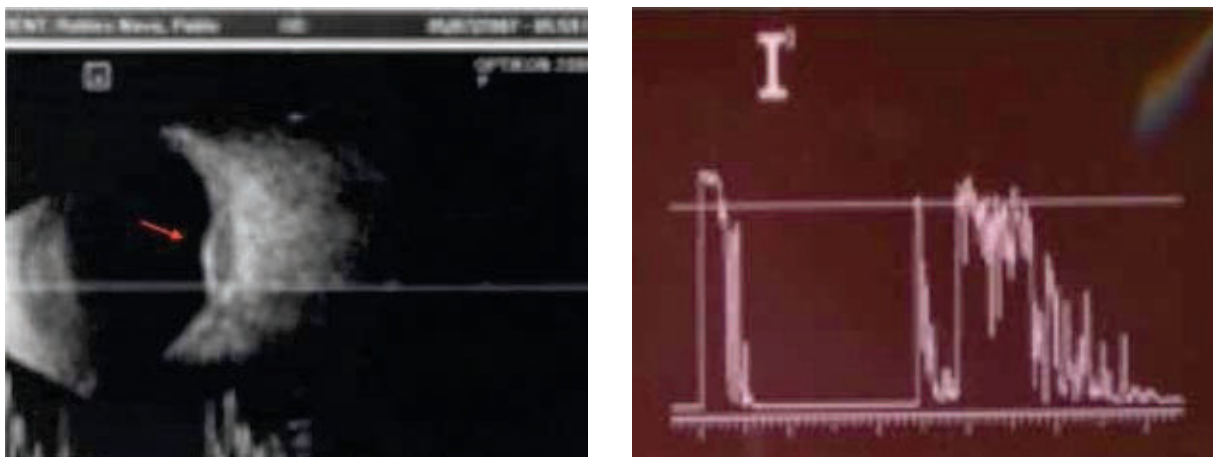
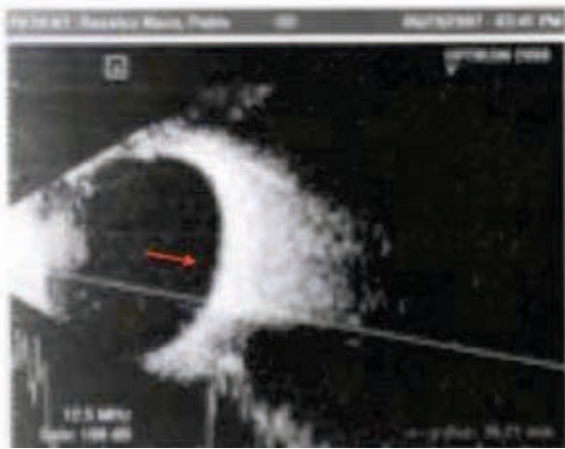


Figura 3. Ultrasonido modo A y B, que muestra la resolución total del melanoma coroideo en los tres meses, posterior a terapia fotodinámica con verteporfina.



Discusión

En abril del año 2000, la FDA (*Food and Drug Administration*, USA) aprobó el uso de la TFD con verteporfina (Visudyne®, Laboratorio Novartis) en el tratamiento de la neovascularización coroidea clásica (NVC) subfoveal secundaria a la degeneración macular relacionada a la edad (DMRE). La TFD se convirtió en la terapia de primera línea, después surgió una serie de estudios (TAP y VIP, entre otros), que propusieron el uso de esta terapia en algunos otros tipos de NVC, situando al láser térmico en un plano menos requerido.¹⁰⁻¹³

La TFD consiste en la inyección de un colorante (verteporfina) en el torrente sanguíneo. La característica de este colorante es ser fotorreactivo; éste es inyectado en la circulación venosa periférica del paciente durante 10 minutos y después de cinco minutos (tiempo que tarda el

colorante en saturar la NVC), es activado durante 83 segundos por un *láser no térmico* en el espectro infrarrojo. Este láser activa el colorante a nivel de la NVC, lo que provoca una reacción química capaz de causar una lesión en el endotelio de los neovasos, resultando en una trombosis y oclusión de la membrana. Por causas bioquímicas, los vasos normales del torrente retiniano y coroideo no son afectados.

En el MC se piensa que la TFD con verteporfina actúa igual que su antecesora, la hematoporfirina, provocando una trombosis vascular.¹⁴ Aún y cuando con la hematoporfirina se obtuvieron resultados ambivalentes, los resultados con la verteporfina prometen ser más halagadores.

Conclusión

Nuestros resultados muestran la eficacia y seguridad de la TFD con verteporfina en diferentes tamaños del MC como tratamiento primario, al mantener el globo ocular y preservar la agudeza visual en cinco de nuestros pacientes, siendo ésta una alternativa a la terapia establecida en nuestro medio (enucleación). Debido a la limitación en la cantidad de pacientes, no es nuestra intención sugerir a esta modalidad de tratamiento como terapia sustituta a las ya existentes, sin embargo nuestros resultados motivan y justifican la realización de estudios prospectivos de TFD con verteporfina en una cantidad mayor de ojos de pacientes con MC, tanto de tamaño pequeño, como mediano y con un periodo mayor de seguimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Figura 4. Ultrasonido modo B, antes y después de la terapia fotodinámica con verteporfina. La flecha muestra resolución total del desprendimiento de retina seroso. Nótese disminución del tamaño del melanoma coroideo.

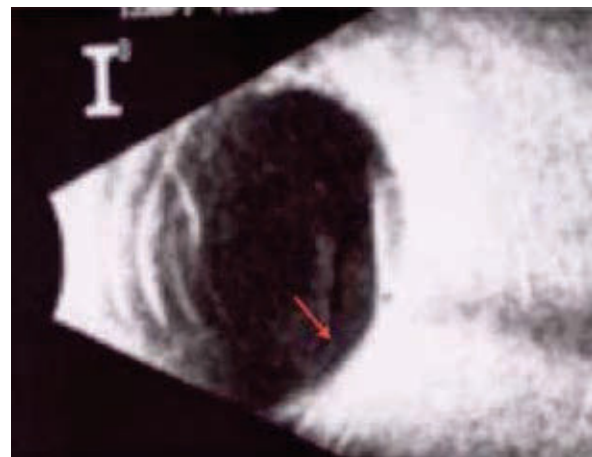


Tabla 1. Respuesta del tumor a los tres meses de tratamiento.

Paciente	US Pretx	FAG Pretx	DR Pretx	US Post-tx (% de disminución)	FAG Post-tx	DR Post-tx
1 *	DB 6.4 mm/DA 1.8 mm	Fugas	No	DB 3.8 mm/DA 1.2 mm (40.7%)	No fugas	No
2	DB 5.2 mm/DA 1.2 mm	Fugas	No	Resolución (100%)	No fugas	No
3 **	DB 7.2 mm/DA 2.8 mm	Fugas	Si	DB 5.5 mm/DA 2.2 mm (23.6%)	No fugas	No
4	DB 6.4 mm/DA 2.1 mm	Fugas	Si	DB 3.4 mm/DA 1.3 mm (46.9%)	No fugas	No
5	DB 10.8 mm/DA 4.6 mm	Fugas	No	DB 6.3 mm/DA 3.6 mm (46.2%)	No fugas	No
6 ***	DB 12.3 mm/DA 7 mm	Fugas	Si	DB 11.3 mm/DA 5.8 mm (8.1 %)	No fugas	No

US: ultrasonido; FAG: fluorangiografía con fluoresceína de sodio; DR: desprendimiento de retina seroso; DB: diámetro basal; DA: diámetro apical; Pretx: pretratamiento; Post-tx: postratamiento.

* Ojo con la aparición de segundo melanoma. ** Ojo con redespndimiento macular. *** Ojo con necesidad de enucleación.

Figura 5. Tomografía de coherencia óptica que muestra desprendimiento seroso de retina, con involucro macular central. Nótese la resolución del mismo después de 18 meses de seguimiento, con tres tratamientos de terapia fotodinámica con verteporfina.

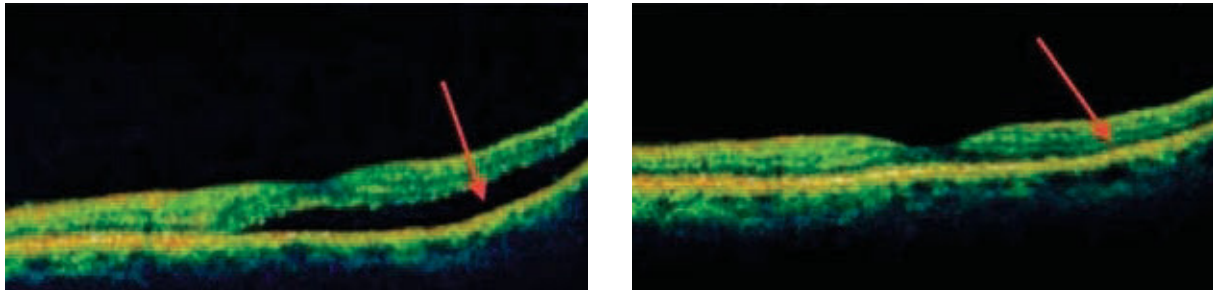
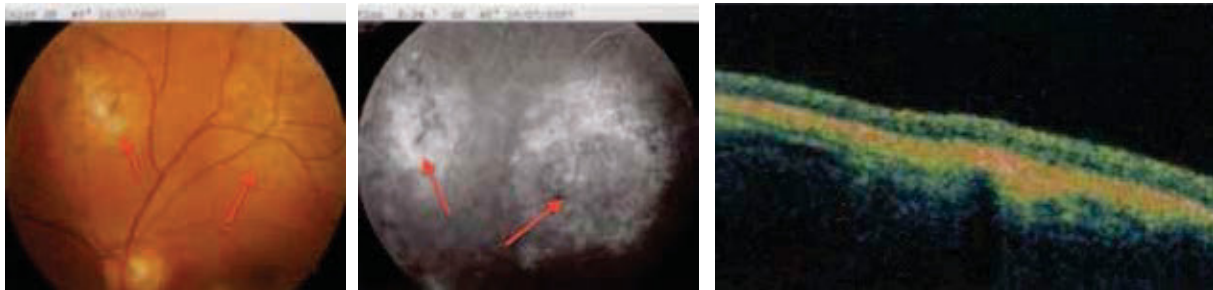


Figura 6. Fotografía que muestra las zonas atróficas donde previamente se localizaban los melanomas coroideos. La angiografía no muestra zonas de fugas de actividad. La tomografía de coherencia óptica muestra un engrosamiento leve, en el área de atrofia del tumor.



Referencias

1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: Initial mortality findings. COMS report no. 18. Arch Ophthalmol 2001;119:969-982.
2. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for medium choroidal melanoma, I: Visual acuity after 3 years. COMS report no. 16. Ophthalmology 2001;108:348-366.
3. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. COMS randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma, II: Initial mortality findings. COMS report no. 10. Am J Ophthalmol 1998;125:779-796.
4. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma. COMS report no. 5. Am J Ophthalmol 1997;115:1537-1544.
5. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. In patients with small choroidal melanoma. COMS report no. 4. Am J Ophthalmol 1997;115:886-893.
6. Tse DT, Dutton JJ, Weingeist TA, et al. Hematoporphyrin photoradiation therapy for intraocular and orbital malignant melanoma. Arch Ophthalmol 1984;102:833-838.
7. Barbazetto IA, Thomas C, Lee T, et al. Treatment of choroidal melanoma using photodynamic therapy. Am J Ophthalmol 2003;133:898-899.
8. Davidorf J, Davidorf F. Treatment of iris melanoma with photodynamic therapy. Ophthalm Surg 1992;23:522-527.

9. Donaldson MJ, Lim L, Harper CA, et al. Primary treatment of choroidal amelanotic melanoma with photodynamic therapy. Letter to the Editor. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2005;33(5):548-549.
10. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol* 1999;117:1329-1345.
11. Bressler NM. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-TAP report 2. *Arch Ophthalmol* 2001;119:198-207.
12. Verteporfin In Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization-verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001;131:541-560.
13. Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin: fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment—TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 2003;121:1253-1268.
14. Quiroz-Mercado H, Virgil-Alfaro D, Liggett PE, et al. Macular Surgery. In: Photodynamic therapy for choroidal neovascularization and age-related macular degeneration. Chapter 21. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 240-250.