

Falha a longo prazo no tratamento do melanoma de coróide com termoterapia transpupilar

Long-term failure after transpupillary thermotherapy for small choroidal melanomas

Gabriela Soncini Pasetto¹, Henrique Pedroso de Freitas¹, Carina Graziottin Colossi², Manuel Augusto Pereira Vilela³

RESUMO

Objetivo: Avaliar, retrospectivamente, num longo intervalo de tempo, os resultados da termoterapia transpupilar em casos selecionados do melanoma de coróide. **Métodos:** Foram identificados todos os casos com melanoma de coróide tratados com termoterapia transpupilar, como terapia única ou suplementar. Foram excluídos os casos com seguimento inferior a 60 meses, prontuários incompletos ou com o abandono do acompanhamento. **Resultados:** De um total de 18 olhos, 7 (38.9%) foram incluídos no estudo. Cinco (71,4%) pacientes foram tratados exclusivamente com termoterapia transpupilar, em 1 (14,2%) olho a crioterapia foi simultânea, 1 (14,2%) suplementou braquiterapia – placa episcleral. Três (42.8%) sofreram recorrência, 2 (28.5%) apresentaram metástases (um óbito), 2 foram enucleados. Complicações foram encontradas em 3 olhos: dobras maculares em 2, hemorragia vítrea em 1. Nos olhos enucleados, não havia extensão extraescleral, porém células interesclerais foram identificadas. **Conclusão:** Termoterapia transpupilar mostra um declínio em sua eficácia e conserva os riscos de metástases em períodos mais longos de acompanhamento, sendo necessária uma definição mais exata de seu papel nos melanomas de coróide.

Descritores: Melanoma/terapia; Coróide; Hipertermia induzida/métodos

ABSTRACT

Objective: To evaluate, retrospectively, in a long time interval, the results of transpupillary thermotherapy in selected cases of choroidal melanoma (CM). **Methods:** All patients with melanoma treated with transpupillary thermotherapy as sole therapy or supplement were identified. Cases with less than 60 months follow-up, incomplete records or abandonment of monitoring were excluded. **Results:** A total of 18 eyes, seven (38.9%) were included. Five (71,4%) patients were treated exclusively with transpupillary thermotherapy, in one (14,2%) eye cryotherapy was used simultaneously, one (14,2%) was supplemented with brachytherapy – episcleral plate. Three (42.8%) had recurrence, two (28.5%) had metastases (one death), two eyes were enucleated. Complications were found in three eyes: two with macular folds, one with vitreous hemorrhage. In the enucleated eyes, extraescleral did not occur, however intrascleral tumoral cells were identified. **Conclusion:** Transpupillary thermotherapy shows a decline in its effectiveness and retains the risk of metastases in longer periods of follow-up, requiring a more exact definition of its role in choroidal melanoma.

Keywords: Melanoma/therapy; Choroidal; Hyperthermia, induced/methods

¹ Médicos do Curso Especialização em Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa-Meyer – Porto Alegre (RS), Brasil;

² Mestre, preceptora do Curso Prof. Ivo Corrêa-Meyer. Porto Alegre (RS), Brasil;

³ Pós-doutor, professor titular de Oftalmologia, Universidade Federal de Pelotas (UFPel) – Pelotas (RS), Brasil.

Trabalho realizado na Universidade Federal de Pelotas (RS) e Curso de Especialização em Oftalmologia Prof. Ivo Corrêa-Meyer, Porto Alegre (RS), Brasil.

Os autores declaram não haver conflitos de interesse

Recebido para publicação em 24/4/2012 - Aceito para publicação em 24/10/2012

INTRODUÇÃO

O melanoma é o tumor primário mais frequente do globo ocular. Em fases iniciais, pode ser semelhante em tudo aos nevus melanocíticos⁽¹⁾. Usualmente cresce como uma massa globular protruído em direção à cavidade vítrea^(1,2). Os melanócitos oculares concentram-se sobre o epitélio pigmentar, úvea e estroma conjuntival. Estas células têm a mesma origem embriológica daquelas presentes na pele, ou seja, a crista neural⁽³⁾.

Especificamente, os melanomas de coróide (MC) ocorrem preferencialmente no polo posterior e podem apresentar 3 padrões de pigmentação: amelanótico, densamente pigmentado ou padrão misto. Do ponto de vista do seu aspecto, as lesões podem ser nodulares, multinodulares, ou difusas⁽³⁾.

A enucleação foi a escolha de tratamento durante muitos anos. Atualmente as formas que tratam a lesão conservando o globo, quando não há função, ganharam espaço, ainda que a sobrevida e o potencial metastático modifiquem-se menos. Nestas escolhas, é preciso levar em conta o aspecto clínico global do paciente, acuidade visual do olho afetado, pressão intraocular, tamanho, localização, padrão de crescimento e atividade do tumor⁽⁴⁾. Para certos limites a conduta expectante mostra-se adequada, noutros pode-se utilizar a termoterapia, a braquiterapia, a radioterapia externa, a ressecção cirúrgica, entre outras, como opções de manejo.

A termoterapia transpupilar (TTT) apareceu como opção terapêutica a partir de 1998^(1,2). Utiliza o *laser* - radiação infravermelha - através da pupila para elevar a temperatura e destruir por citotoxicidade o tecido tumoral^(1,3). A necrose assim alcançada atinge sua máxima de profundidade em 3,9 mm, sem afetar diretamente estruturas fora do campo de tratamento. Apresenta vantagens como campo de ação circunscrito, realização fora do bloco cirúrgico, preservação do órgão e função (focos extramaculares podem restar com boa acuidade), pressuando boas chances de sobrevida⁽¹⁻⁴⁾.

O objetivo dessa análise foi o de descrever a evolução a longo prazo (60 meses ou mais) de casos com MC tratados com TTT, confrontando com a história natural desta doença em diferentes tipos de manejo.

MÉTODOS

O presente estudo foi realizado a partir dos casos de MC tratados com TTT e com seguimento mínimo de 60 meses. Incluíram-se aqueles cujo tratamento tenha sido feito apenas com TTT, os que receberam a terapia "Sandwich" com crioterapia suplementar no mesmo ato e, por fim, como forma complementar a braquiterapia. Prontuários incompletos, seguimentos inferiores, abandonos no manejo foram excluídos.

Os critérios e a técnica adotados para indicar e realizar a TTT encontram-se em outras fontes⁽⁴⁾, essencialmente limitado a tumores com até 4 mm de espessura, ecográfica e 12 mm de diâmetro. A aplicação foi feita em lâmpada de fenda, sob bloqueio anestésico peribulbar (Opto, Brasil). Foram coletados os dados demográficos e a cada consulta a acuidade visual de Snellen corrigida, motricidade extrínseca, aplanotometria, biomicroscopia, gonioscopia e fundoscopia binocular indireta. Retinografia e angiografia fluoresceínica foram realizadas antes e a cada 6 meses pós-TTT. Avaliação oncológica foi efetuada a intervalo de 6/6 meses, com exames laboratoriais, ultrassonográficos, tomográficos, e em alguns casos pelo PET *Scan*.

Trabalho aprovado pela Comissão de Ética da Universidade Federal de Pelotas sob número 00184/10

RESULTADOS

Sete olhos (quatro mulheres) de pacientes afetados com MC foram identificados pelos critérios definidos. Idade entre 45-72 anos, média 58,8 anos. Destes 5 (71,4%) realizaram apenas TTT, 1 (14,2%) fez TTT e crioterapia, e 1 (14,2%) suplementou com placa episcleral. Espessura média 3,7 mm, base com diâmetro médio de 5,35 mm. Seguimento médio 75,4 meses (Tabela 1).

Em relação aos pacientes que foram tratados exclusivamente com TTT (5 olhos), 3 (60%) apresentaram controle, 1 (20%) teve crescimento em relação a lesão original e 1 (20%) apresentou metástase. Dos pacientes controlados, 1 (20%) desenvolveu hemorragia vítrea (clareamento espontâneo em 3 semanas) e 1 (20%) dobras maculares. O caso de recrescimento (20%) sofreu enucleação e o paciente com metástase (20%)

Tabela 1
Características dos casos tratados

Demografia	Tamanho (mm)	Cor	Local	Tratamento	Evolução (meses)	Complicação	Resultado
Mulher, 49 anos	2 x 20	Melanótico	Pós-equador	TTT mais placa episcleral	96	Suplantação com placa; <i>phthisis</i>	Metástases pulmonares cirurgia recente
Mulher, 64 anos	3.1 x 2.9	Amelanótico	Nasal	TTT	64		Controlado
Mulher, 45 anos	3.2 x 2.0	Melanótico	Macular	TTT	65	Metástases difusas	Óbito
Mulher, 72 anos	4.0 x 4.1	Melanótico	Equador	TTT mais crioterapia	72	Dobras, Recrescimento	Enucleação
Homem, 65 anos	3.8 x 3.2	Melanótico	Macular	TTT	65	Hemorragia Vítrea	Controlado
Homem, 56 anos	3.0 x 2.1	Melanótico	Pós-equador	TTT	82	Recrescimento	Enucleação
Homem, 61 anos	2.4 x 3.2	Amelanótico	Pós-equador	TTT	84	Dobras	Controlado

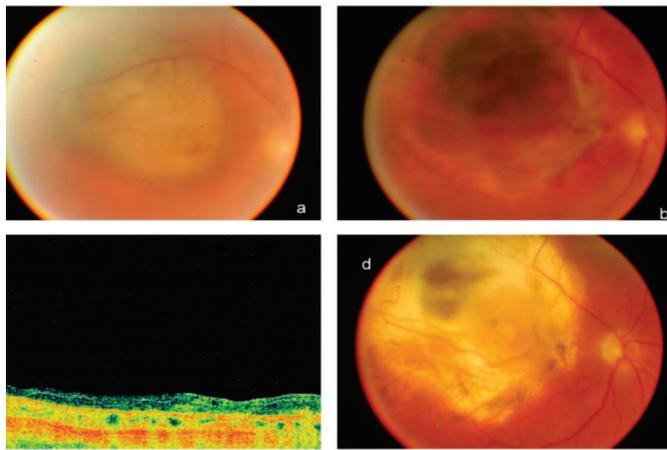


Figura 1: A - Lesão submacular aspecto pré TTT; B - Lesão submacular aspecto pós TTT; C - Tomografia de coerência óptica (OCT) tardio, D- Lesão submacular aspecto após 6 meses

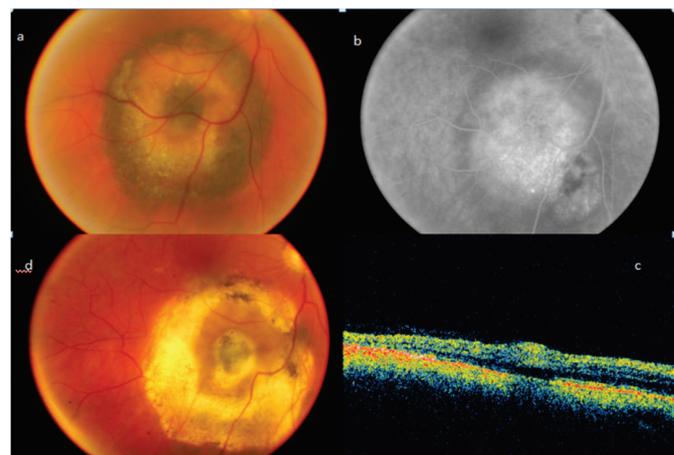


Figura 2: A-Melanoma central com anel laranja; B - Angiografia fluoresceínica com defeitos mistos; C - Aspecto pós-TTT; D - Tomografia de coerência óptica (OCT) com líquido nas margens pré-tratamento

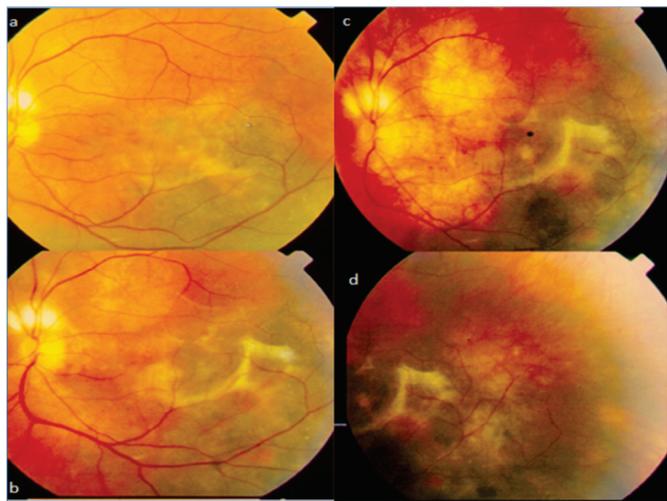


Figura 3: A - Melanoma difuso pré-braquiterapia / placa episcleral; B - Pós-braquiterapia 60 dias; C - Pós-braquiterapia e TTT 130 dias; D - Pós duas aplicações de braquiterapia 150 dias

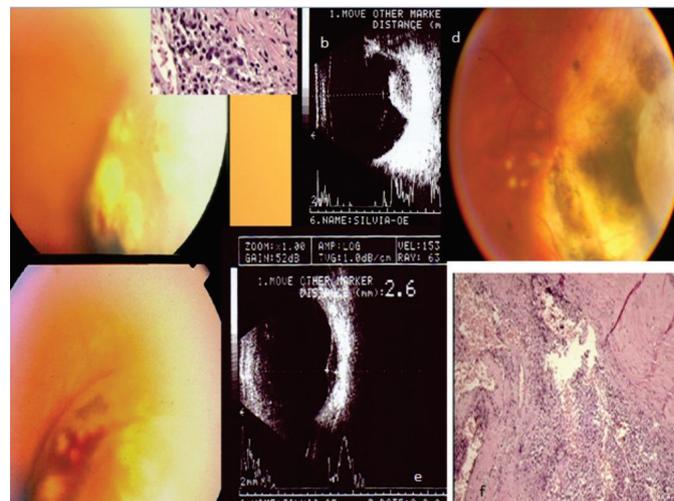


Figura 4: A - Aspecto pré-TTT mais crioterapia; B - Ecografia pré-TTT mais crioterapia, C - Pós-TTT precoce; D - Crescimento tardio; E - Ecografia nos primeiros 12 meses; F - Histologia pós-enucleação

DISCUSSÃO

Observa-se, na atualidade, o aparecimento de resultados mais cautelosos e menos entusiasmados com o uso da TTT nos casos com MC. Principalmente porque tem sido demonstrada a presença e viabilidade celular tumoral no parênquima escleral ao longo do acompanhamento. A profundidade a ser atingida pode limitar a eficiência do método seja primariamente ou em reaplicações⁽⁵⁻¹²⁾.

A opção pela TTT advém da possibilidade de manusear pequenas lesões com um recurso mais simples que permite a conservação do globo, e em certas ocasiões, da acuidade. As primeiras séries divulgaram resultados satisfatórios e replicáveis deste método, porém em curto prazo⁽¹⁻⁴⁾. As cautelas e divergências atuais em relação aos resultados e complicações encontram subsídios em diferentes publicações. Os insucessos (locais ou as metástases à distância) relacionam-se ao tempo de “follow-up”⁽⁶⁻¹¹⁾.

O controle da tumoração e conseqüente bom resultado al-

cança 60-100%, com número de sessões entre 1-4. A longo prazo, porém, começam a divergir as conclusões sobre a eficácia e aumentam o receio e as evidências de que a opção possa não ser capaz de provocar destruição das células tumorais mais profundas. Nossos 2 casos que evoluíram para a enucleação tinham células tumorais presentes nas lamelas esclerais, sem extensão extraocular, características histopatológicas semelhantes ao descrito por Zaldivar e colaboradores⁽⁵⁾.

Necessidade de suplementação baseia-se na detecção, principalmente, de crescimento (espessura ou margens) e líquido sub-retiniano. A resposta em casos cujo retratamento foi utilizado igualmente tem ampla diferença de resultados, quer pelo manejo adotado, mas principalmente em decorrência das diferenças no prazo de acompanhamento.

Nossa série é pequena, peca pela falta de uniformidade e são casos analisados retrospectivamente. Destaca, contudo, a elevada frequência de recrescimentos e metástases.

Ainda restam dúvidas sobre a definição da história natural e a influência do tratamento no prognóstico do MC⁽¹²⁾ Hipóteses para pior prognóstico incluem, por exemplo: tamanho⁽¹³⁻¹⁵⁾,

idade avançada⁽¹⁶⁾, espessura⁽¹⁷⁾, envolvimento do corpo ciliar⁽¹⁸⁾. Acredita-se que o MC pequeno leve 7 anos para crescer e adicionais 4 anos para criar metástases^(12,18,19). A mortalidade do melanoma uveal é de 31% em 5 anos, 45% em 15 anos, 49% em 25 anos e 52% em 35 anos⁽¹²⁾.

CONCLUSÃO

A TTT em casos restritos a 4 mm de espessura e 12 mm de base mostra um declínio em sua eficácia e conserva os riscos de metástases em períodos mais longos de acompanhamento, sendo necessária uma definição mais exata de seu papel nos MC.

REFERÊNCIAS

1. Journeé-de Korver JG, Oosterhuis JA, de Wolff-Rouendaal D, Kemme H. Histopathological findings in human choroidal melanomas after transpupillary thermotherapy. *Brit J Ophthalmol*. 1997;81(3):234-9.
2. Oosterhuis JA, Journeé-de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(3):315-21.
3. Robertson DM, Buettner H, Bennett SR. Transpupillary thermotherapy as primary treatment for small choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol*. 1999;117(11):1512-9.
4. Shields CL, Shields JA, Perez N, Singh AD, Cater J. Primary transpupillary thermotherapy for small choroidal melanoma in 256 consecutive cases: outcomes and limitations. *Ophthalmology*. 2002;109(4):225-34.
5. Zaldivar RA, Aaberg TM, Sternberg P Jr, Waldron R, Grossniklaus HE. Clinicopathologic findings in choroidal melanomas after failed transpupillary thermotherapy. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):657-63.
6. Parrozzani R, Boccassini B, De Belvis V, Radin PP, Midema E. Long-term outcome of transpupillary thermotherapy as primary treatment of selected choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(7):789-92.
7. Fuisting B, Richard G. Transpupillary thermotherapy (TTT) - review of the clinically indication spectrum. *Med Laser Applic*. 2010;25(4):214-22. Edited By B.M. Stoffelns and S. Wolf
8. Win PH, Robertson DM, Buettner H, McCannel CA, Bennett SR. Extended follow-up of small melanocytic choroidal tumors treated with transpupillary thermotherapy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):503-6.
9. Chojniak MM, Guia T, Uno F, Erwenne CM. Termoterapia transpupilar em melanoma maligno de coróide. *Arq Bras Oftalmol*. 2001;64(2):133-8.
10. Stoffelns BM, Schoepfer K, Vetter J, Mirshahi A, Elflein H. [Long-term follow-up 10 years after transpupillary thermotherapy (TTT) for small, posterior located malignant melanomas of the choroid]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2011;228(4):277-83. German.
11. Yarovoy AA, Magaramov DA, Bulgakova ES. Which choroidal melanoma should be treated with primary transpupillary thermotherapy? Our experience from 78 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2010;20(1):186-93.
12. Bel DJ, Wilson MW. Choroidal melanoma: natural history and management options. *Cancer Control*. 2004;11(5):296-303.
13. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma II: initial mortality findings. COMS report no. 10. *Am J Ophthalmol*. 1998;125(6):779-96. Comment in *Am J Ophthalmol*. 1998;125(6):865-7.
14. Mooy CM, De Jong PT. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review. *Surv Ophthalmol*. 1996;41(3):215-28.
15. Damato B, Coupland SE. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. *Eye (Lond)*. 2009;23(12):2152-60; quiz 2161-2.
16. Seddon JM, Albert DM, Lavin PT, Robinson N. A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 1983;101(12):1894-9.
17. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, Nagori S, Mashayekhi A, Lally DR, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):989-98.
18. Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Statistical analysis of follow-up data concerning uveal melanomas, and the influence of enucleation. *Ophthalmology*. 1980;87(6):557-64.
19. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Martin DG. Inferred natural history of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1980;19(7):760-70.

Autor correspondente:

Gabriela Soncini Pasetto
Rua Félix da Cunha 496 - Bairro Floresta
CEP 90570-000 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: gabisp_pel@hotmail.com