



Quimioterapia subconjuntival en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Estudio experimental de 3 casos clínicos

Maria de los Ángeles Melgares-Ramos,^a Deyanira Carnesoltas-Lázaro,^a Yiliam Suyen Silveira-Melgares,^a Aníbal Domínguez-Odio^b

Subconjunctival chemotherapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Experimental study of 3 clinical cases

Background: Squamous carcinoma of conjunctive (SCC) is a rare tumour with different geographic frequency. The ethiology is multifactorial, and included high exposition to UV and also systematic infections (HPV and HIV). Those tumours have low potential of malignity, but occasionally this type of cancer is capable to provoke local recidive and distant metastasis and finally the death of patients. The aim of this work was to investigate the antitumoral response, the tolerable and safe doses of cysplatin preparation in three patients with HIV with recurrent SCC by subconjunctival and topical administration after conservative surgery.

Methods: The patients were treated with cysplatin preparation. The treatment was about 3 months in 6 cycles. The patients were clinical follow since the last administration until update.

Results: The evolution was favorable. The patients preserved the eyes and their vision without SCC recidive. One patient died about 2 years after he finalized the treatment with conservative vision and without tumoral activity and the cause was HIV infection.

Conclusion: Treatment with adjuvant chemotherapy to surgery subconjunctival is effective and tolerable in the population of patients treated.

Keywords Palabras clave

Carcinoma Carcinoma

HIV VIH

Cisplatin Cisplatino

Conjunctival neoplasms Neoplasias de la conjuntiva

El carcinoma escamoso de la conjuntiva (CEC) forma parte de un espectro de afecciones que pueden infiltrar el tejido corneal.¹ Su incidencia a nivel mundial varía geográficamente de 0.02 a 3.5 por cada 100 000 habitantes.² En Cuba se diagnostican 44 casos nuevos por año, constituyendo el segundo tumor más frecuente del ojo y sus anexos.^{3,4}

La presencia de la enfermedad se ha asociado con la infección por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) y el virus del papiloma humano (HPV),^{5,6} en inmunosupresión por trasplante de órganos⁷ y por la exposición a los rayos ultravioleta (UV).⁸ El tratamiento de este cáncer no ha sido bien establecido, por lo que se han diseñado múltiples modalidades terapéuticas. La cirugía exéretica más crioterapia adyuvante es el tratamiento más utilizado,⁹ seguido de la cirugía y la quimioterapia local con colirios, o con radioterapia superficial o profunda según la extensión tumoral.¹⁰ Los casos avanzados después de aplicadas algunas de las medidas anteriores son tributarias de tratamientos quirúrgicos radicales (enucleación o exenteración orbitaria).¹¹

El estudio tuvo como objetivo evaluar la respuesta antitumoral de un preparado de cisplatino como tratamiento alternativo en pacientes con carcinoma escamoso de la conjuntiva recidivante, los cuales habían recibido los tratamientos oncoespecíficos diseñados para el manejo de este tumor en la institución (cirugía y radioterapia).

Al momento de su evaluación solo eran tributarios de cirugías radicales como la enucleación o la exenteración orbitaria.

Casos Clínicos

Caso Clínico 1

Paciente masculino de 34 años, caucásico, profesión jardinero, inscrito en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) en 2004. Al momento de su inscripción refería lagrimeo y ojo rojo.

^aInstituto Nacional de Oncología y Radiobiología

^aServicio de Oftalmología, Departamento de Farmacología Clínica, Vicedirección de Asistencia Médica e Investigaciones

^bDirección de Investigación y Desarrollo, LABIOFAM

La Habana, Cuba

Comunicación con: Maria de los Ángeles Melgares-Ramos

Teléfono: (53) 5292 9134

Correo electrónico: maria.melgares@infomed.sld.cu

Recibido: 19/05/2014

Aceptado: 27/02/2015

Introducción: el carcinoma escamoso de la conjuntiva (CEC) es un tumor maligno epitelial de la mucosa conjuntival, de etiología multifactorial. Existen varias alternativas de tratamiento para el control de esta enfermedad con diferentes resultados terapéuticos. El objetivo del trabajo fue evaluar la respuesta antitumoral de la preparación de una formulación de cisplatino en 3 pacientes con HIV y CEC recidivante, candidatos a tratamiento de enucleación y exenteración orbitaria, y evaluar los efectos adversos que se presentaron con la administración de la formulación aplicada.

Métodos: fueron tratados 3 pacientes masculinos, caucásicos, con media de edad 37 años, a los que se

les realizó cirugía exéretica y se les administraron 3 ciclos de quimioterapia subconjuntival, con duración de 3 meses.

Resultados: todos los pacientes conservaron sus ojos y la visión. No hubo persistencia ni aparecieron recidivas tumorales durante el periodo evaluado. Un paciente falleció por progresión del HIV 2 años después de finalizado el tratamiento, mantuvo visión conservada y sin actividad tumoral.

Conclusión: el tratamiento con quimioterapia subconjuntival adyuvante a la cirugía resulta eficaz y es tolerable en la población de pacientes tratados.

Resumen

El examen oftalmológico visualizó la presencia de un tumor, en forma de panal de abeja, con gran vascularización, que infiltraba la cornea desde hora 12 a 3, aproximadamente.

Se verifica la positividad del VIH al realizar los estudios preoperatorios y se planificó el tratamiento según las normas establecidas en el INOR: exéresis del tumor con margen oncológico y radioterapia superficial adyuvante; la evolución postoperatoria fue favorable.

El diagnóstico histológico correspondió con CEC moderadamente diferenciado e infiltrante de la conjuntiva. Se completa el tratamiento con radioterapia superficial adyuvante 6000 cg manteniéndose el seguimiento.

En julio del 2006 reaparece la enfermedad con rápido crecimiento, por lo que se le propone exenteración orbitaria, el paciente no acepta y no acude a las próximas consultas.

En septiembre del mismo año es reevaluado, al examen físico con lámpara de hendidura se observa un tumor nódulo infiltrante de crecimiento exofítico que infiltra la córnea y ocupa tres cuartas partes de la conjuntiva bulbar, los fondos de saco superior e inferior internos y la órbita anterior. La agudeza visual al examen físico era de 0.5, los movimientos oculares se encontraban limitados hacia adentro, se detectó, además, una esclerosis del cristalino. El fondo de ojo era normal.

Por negación al tratamiento radical se le propone la participación en un estudio clínico expandido, el cual solo se había realizado en estudios preclínicos.¹² El paciente acepta el tratamiento con la firma del consentimiento informado. Previo al comienzo del esquema de tratamiento se le realizan los estudios clínicos sistémicos correspondientes, los cuales fueron normales.

El tratamiento realizado fue cirugía exéretica a la demanda, y administración subconjuntival de un preparado de cisplatino neoadyuvante y adyuvante a esta

cirugía hasta completar 6 ciclos, de los cuales 3 dosis fueron subconjuntivales y otras 3 dosis en colirio.

Se realizó el seguimiento del paciente a 24, 48 y 72 horas, luego semanalmente hasta completar el primer mes y más tarde quincenalmente hasta quedar terminado el esquema de tratamiento diseñado. El resultado fue satisfactorio con control de la enfermedad y conservación de la visión (figura 1).

A principios del 2012 aparece una nueva recidiva tumoral, para la cual únicamente se realizó cirugía. El paciente continuó con persistencia del tumor, por lo que se decide realizar nuevamente tratamiento de quimioterapia local con el mismo esquema explicado anteriormente, por haber transcurrido más de 5 años del tratamiento de rescate. En esta ocasión se asoció, además, con la presencia de un tumor infiltrante en la piel del dorso del pie, el cual fue tratado con cirugía y el diagnóstico correspondió a carcinoma escamoso de la piel.

En junio de 2013 se encontraba nuevamente con tratamiento de quimioterapia con esquema similar a las veces anteriores. El paciente mantiene fondo de



Figura 1 Caso Clínico 1. (A) Recidiva tumoral previo al primer ciclo de tratamiento. (B) Después de finalizada la 4ta dosis del primer ciclo de tratamiento



Figura 2 Caso Clínico 2. (A) Antes del tratamiento (B) Después del tercer ciclo de tratamiento



Figura 3 Caso Clínico 3. (A) Antes del tratamiento. (B) Después del tercer ciclo de tratamiento

ojo normal y disminución de la visión secundaria a catarata postradiogena.

Caso clínico 2

Paciente masculino de 46 años, caucásico, antecedentes de VIH, diagnosticado 3 años antes de los primeros síntomas de la enfermedad oftalmológica. Inscrito en el INOR en 2008.

Presentaba al examen clínico, sensación de cuerpo extraño y crecimiento de una lesión blanquecina en conjuntiva bulbar del ojo izquierdo. Refirió que había sido operado en dos ocasiones anteriores, sin control posterior de la enfermedad y sin diagnóstico histológico. A la exploración física biomicroscópica se evidenció una tumoración nodular que infiltraba la córnea en hora 4 aproximadamente, que medía 0.5 centímetros, con neovascularización y dos vasos gruesos centinelas. Se realizaron estudios preoperatorios, todos fueron normales verificándose la positividad al VIH.

Se realizó laminectomía corneal y exéresis del tumor. El diagnóstico resultó CEC bien diferenciado.

Debido a que resultaba un tumor recidivante decidimos un tratamiento con quimioterapia subconjuntival y tópica, suministrándole al paciente la información pertinente al tratamiento alternativo y un consentimiento informado, el cual fue aceptado por este.

El paciente recibió tres ciclos de tratamiento subconjuntival con preparado de cisplatino y tres tópicos con colirio de cisplatino, lográndose el control de la enfermedad. El seguimiento se realizó por tres años. La respuesta al tratamiento fue satisfactoria (figura 2). Entre las reacciones adversas observadas se encontraron inflamación, edema periocular y hemorragia subconjuntival en el área tratada, que evolucionaron favorablemente al concluir el tratamiento antineoplásico.

Dos años después, a principios de 2013 en una consulta posterior, refirió pérdida de la visión. Al examen físico se diagnostica una uveítis posterior bilateral producida por infección con citomegalovirus, debido a progresión de su enfermedad de base. Sin embargo, no se apreció actividad tumoral en área tratada.

Se remitió de forma inmediata a consulta especializada, donde fue tratado, pero tuvo una evolución tórpida y falleció a los tres meses del diagnóstico de la uveítis, con control del carcinoma conjuntival.

Caso Clínico 3

Paciente masculino de 32 años, caucásico, de profesión agricultor. Remitido e inscrito en el INOR a principios de 2007 por una recidiva de un tumor nódulo infiltrante de conjuntiva en ojo izquierdo. Se realiza examen clínico del paciente.

Al realizar la anamnesia refiere haber sido tratado antes, en 2006, por diagnóstico de carcinoma escamoso de la conjuntiva, donde se le indicó tratamiento con cirugía y radioterapia superficial, y poco tiempo después comenzó con crecimiento y reaparición de tumor conjuntival infiltrante.

Se le propuso un tratamiento quirúrgico y quimioterapia adyuvante. En los análisis complementarios de laboratorio preoperatorios se diagnostica VIH no declarado por el paciente previamente en sus antecedentes.

Se toma muestra de la lesión recidivante y el informe anatomopatológico corresponde con un CEC recidivante. Se le informa al paciente el resultado y las etapas del tratamiento al cual se le iba a someter, le es leído el consentimiento informado el cual acepta y firma, y se incluye en el estudio.

Actualmente, luego de 72 meses después de tratado según el esquema propuesto en nuestro trabajo, el paciente mantiene un buen control de la enfermedad y se encuentra bajo tratamiento para el VIH y reincorporado a su trabajo (figura 3). Conserva además la visión y las estructuras oculares, sin signos de recidiva tumoral. Este paciente presentó complicaciones durante la

administración del tratamiento, uno fue la conjuntivitis química y el otro la hemorragia subconjuntival. No se observó neuritis óptica, ni pérdida de visión.

Discusión

Con respecto al CEC se han publicado diferentes medias de edad de aparición. En el Reino Unido, el 69 % de los pacientes estudiados tenían más de 60 años de edad.¹³ En Asia se observó que en una serie de 30 pacientes, el 70 % eran hombres, con media de edad de 64.8 años (rango de 39 a 82 años), e incidencia de recurrencia tumoral de 36.8 % en 30 meses posteriores a la primera intervención terapéutica.¹⁴ En Zimbabwe se halló que un 70 % de las pacientes mujeres tenían una edad media de 35 años.¹⁵ En África existe una incidencia similar para hombres y mujeres, con disminución en la edad de aparición debida a la infección por VIH y mal control o inexistencia de las terapias antirretrovirales adecuadas.¹⁶ En nuestra serie todos los casos se presentaron en el sexo masculino, caucásicos y media de edad de 37 años, similar a la reportada por Sudáfrica.

Diversos factores de riesgo han sido relacionados. La exposición a las radiaciones ultravioletas⁶ es el factor más importante actualmente en países con baja incidencia de infección con VIH. Una estrategia terapéutica preventiva para evitar las lesiones recidivantes sería la disminución de la carga viral y una protección adecuada contra los rayos solares. En nuestros pacientes encontramos dos casos, donde además de la infección al VIH, existió exposición reiterada a la luz solar, por desarrollar tareas agrícolas, factor que pudo haber contribuido a la recurrencia tumoral.

Actualmente el CEC no tiene un tratamiento convencional único establecido;¹⁷ sin embargo se invocan múltiples modalidades terapéuticas entre las que se encuentran la crioterapia adyuvante a la cirugía y la quimioterapia local con resultados iniciales favorables

pero no estables en el tiempo.^{18,19} El uso del cisplatino subconjuntival podría sumarse a estas modalidades.

De forma concomitante, con la aplicación del tratamiento propuesto para el control del CEC, los pacientes se encontraban bajo régimen terapéutico combinado y sistémico con antirretrovirales: Sasquinavir, Ritonavir, Stavudina (d4T) y Lamivudina (3TC), 2 veces al día según lo establecido.²⁰ Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente 24, 48 y 72 horas posteriores al tratamiento y varias semanas posteriores a este. Entre las reacciones adversas se encontraron: inflamación, edema periocular y hemorragia subconjuntival en el área tratada, mismas que evolucionaron favorablemente al concluir el tratamiento antineoplásico. En ningún caso se observaron otras reacciones adversas.

La quimioterapia local y tópica propuestas mostraron una respuesta tumoricida y control de la enfermedad a mediano plazo. Cabe destacar la precocidad en la obtención de dichos resultados después del fallo terapéutico convencional aplicado en pacientes de la institución.⁴

Conclusión

La quimioterapia tópica es, hoy en día, una técnica ampliamente extendida entre los oftalmólogos dedicados al campo de la oncología.

Concluimos que la quimioterapia local y tópica con cisplatino aumenta la posibilidad de estabilización de la enfermedad en esta localización, demostrando ser un tratamiento no invasivo, eficaz con respuestas significativamente estables en pacientes con VIH.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Mittal R, Rath S, Vemuganti GK. Ocular surface squamous neoplasia - Review of etio-pathogenesis and an update on clinico-pathological diagnosis. *Saudi J Ophthalmol.* 2013; 27(3):177-86.
- Emmanuel B, Ruder E, Lin S-W, Abnet C, Hollenbeck AR, Mbulaiteye SM. Incidence of squamous-cell carcinoma of the conjunctiva and other eye cancers in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Cancer Medical Science*. 2012; 6: 54-261.
- RNC. Registro Nacional del Cáncer. 2011. <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2012/05/anuario-2011-e.pdf>
- Melgares MA, Mesa E, Puig M. Resultados del tratamiento del carcinoma epidermoide de conjuntiva, estudio a largo plazo. *Rev Cub Oncol.* 2001;17(3): 195-9.
- Mwololo A, Nyagol J, Rogena E, Ochuk W, Kimani M, et al. Correlation of EGFR, pEGFR and p16INK4 expressions and high risk HPV infection in HIV/AIDS-related squamous cell carcinoma of conjunctiva. *Infect Agent Cancer.* 2014 Feb 26;9(1):7.
- Carreira H, Coutinho F, Carrilho C, Lunet N. HIV and HPV infections and ocular surface squamous neoplasia: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2013 1;109(7):1981-8.
- Shields CL, Ramasubramanian A, Mellen PL, Shields JA. Conjunctival squamous cell carcinoma arising in immunosuppressed patients (organ transplant, human immunodeficiency virus infection). *Ophthalmology.* 2011;118(11):2133-2137.
- Ateenyi-Agaba C, Dai M, Le Calvez F, Katongole-Mbidde E, Smet A, et al. TP53 mutations in squa-

- mous-cell carcinomas of the conjunctiva: evidence for UV-induced mutagenesis. *Mutagenesis*. 2004; 19(5):399-401.
9. Crim N, Forniés-Paz ME, Monti R, Espósito E, Macchio JP, Urrets-Zavalía JA. In situ carcinoma of the conjunctiva: surgical excision associated with cryotherapy. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1889-93.
 10. Walsh-Conway N, Conway RM. Plaque brachytherapy for the management of ocular surface malignancies with corneoscleral invasion. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37(6):577-83.
 11. Al-Barrag A, Al-Shaer M, Al-Matary N, Al-Hamdani M. 5-Fluorouracil for the treatment of intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the conjunctiva, and cornea. *Clin Ophthalmol*. 2010 Jul 30; 4:801-8.
 12. Melgares Ramos MA, Ríos Hernández M, Cepero J, Figueroa J, Hugues JC. Estudio de la toxicidad aguda del cisplatino administrado por vía subconjuntival en conejos. Posible tratamiento para los tumores epiteliales de la conjuntiva. *Rev Visión Pan-Americana* .Vol V(4). 2006;16-17.
 13. Maudgil A, Patel T, Rundle P, Rennie IG, Mudhar HS. Ocular surface squamous neoplasia: analysis of 78 cases from a UK ocular oncology centre. *Br J Ophthalmol*. 2013 Dec;97(12):1520-4.
 14. Kim BH, Kim MK, Wee WR, Oh JY. Clinical and pathological characteristics of ocular surface squamous neoplasia in an Asian population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(11):2569-73.
 15. Pola EC, Masanganise R, Rusakaniko S. The trend of ocular surface squamous neoplasia among ocular surface tumour biopsies submitted for histology from Sekuru Kaguvi Eye Unit, Harare between 1996 and 2000. *Centr Afr J. of Med*. 2003;49:1-4.
 16. Gichuhi S, Sagoo MS, Weiss HA, Burton MJ. Epidemiology of ocular surface squamous neoplasia in Africa. *Trop Med Int Health*. 2013 Dec;18(12):1424-43.
 17. Gichuhi S, Irlam JJ. Interventions for squamous cell carcinoma of the conjunctiva in HIV-infected individuals *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;(2):23-27. Update: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.
 18. González Yglesias Y, García Álvarez H, Ríos Araujo B, Suárez Rodríguez B. Carcinoma epidermoide de conjuntiva: Presentación de un caso. *MediSur*, vol. 4 (1), 2006, 99-102.
 19. Finger PT, Chin KJ. Refractory squamous cell carcinoma of the conjunctiva treated with subconjunctival ranibizumab (Lucentis): a two-year study. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2012;28(2):85-9.
 20. Formulario Nacional de Medicamentos. 2013. <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=Home>