

Factores pronósticos clínicos, histológicos y moleculares en el melanoma uveal

Marcelo Zas, Lucas Adamo, Pablo Chiaradía

División Oftalmología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires.

Resumen

Objetivo: Se describen las características diagnósticas y pronósticas del melanoma uveal primario de adultos.

Material y método: Una revisión de la literatura publicada que reporta información sobre el diagnóstico del melanoma uveal en adultos. Los resultados incluyen las características clínicas e histológicas, la ubicación, la clasificación y las pruebas realizadas.

Conclusión: El melanoma uveal es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en adultos que tiene una incidencia de 4.3 por millón de personas por año, según estadísticas de Europa y Estados Unidos, y sus factores clínicos así como su clasificación deben conocerse para un correcto diagnóstico.

Palabras clave: melanoma uveal, clasificación, diagnóstico.

Clinical, histologic and molecular prognostic factors in uveal melanoma

Abstract

Objective: Features and characteristics of prognostic diagnosis of primary uveal melanoma in adults are described.

Material and methods: A review of published, peer-reviewed literature reporting on diagnosis of uveal melanoma in adults. Outcome measures included clinical and histological features, location, classification and tests performed.

Conclusions: Uveal melanoma is the most common primary intraocular malignant tumor in adults with an incidence of 4.3 per million people per year, according to statistics from Europe and the United States and its classification and clinical characteristics for correct diagnosis should be known.

Keywords: uveal melanoma, classification, diagnosis.

Fatores prognósticos clínicos, patológicos e moleculares em melanoma da úvea

Objetivo: Descrever as características diagnósticas e prognósticas do melanoma uveal primário em adultos.

Material e método: Uma revisão da literatura publicada que apresenta informação sobre o diagnóstico do melanoma uveal em adultos. Os resultados incluem as características clínicas e histológicas, a localização, a classificação e as provas realizadas.

Conclusão: O melanoma uveal é o tumor maligno intraocular primário mais frequente em adultos. Ele tem uma incidência de 4.3 por milhão de pessoas por ano, segundo estatísticas da Europa e dos Estados Unidos, e tanto seus fatores clínicos quanto sua classificação devem se conhecer para um correto diagnóstico.

Palavras chave: melanoma uveal, classificação, diagnóstico.

Recibido: 12 de agosto de 2014.
Aceptado: 23 de agosto de 2014.

Correspondencia a:
Prof. Dr. Marcelo Zas
Hospital de Clínicas José de San Martín
Av. Córdoba 2351
Buenos Aires
Teléfono 5950-8000

Oftalmol Clin Exp
(ISSN 1851-2658)
2014; 7(3): 77-84

El melanoma uveal es el tumor intraocular maligno primario más frecuente en adultos que tiene una incidencia de 4.3 por millón de personas por año, según estadísticas de Europa y Estados Unidos¹.

Se presenta habitualmente como una masa subretinal sobreelevada y pigmentada (95% melanoma melanótico), pero también puede ser amelanótico (5% de los casos). Se localiza más frecuentemente en la coroides (90%), luego en el iris (7%) o en el cuerpo ciliar (2%). Puede ser asintomático o generar síntomas variados como disminución de la agudeza visual, metamorfopsias, miodesopsias entre los más frecuentes o también debutar con diferentes signos como ser una hemorragia en vítreo, un desprendimiento de retina exudativo, un hipema, una vitreítis o un glaucoma secundario².

Entre los diagnósticos diferenciales más frecuentes están el nevus coroideo, la hiperplasia del epitelio pigmentario, la hipertrofia congénita del epitelio pigmentario, el hamartoma, la degeneración macular relacionada con la edad y la hemorragia subretinal. En los casos del melanoma amelanótico deben incluirse diagnósticos diferenciales como: el nevus amelanótico, el hemangioma coroideo, el osteoma coroideo, las metástasis coroideas y lesiones inflamatorias³.

El examen oftalmológico, que incluye el fondo de ojo, establecerá en la mayoría de los casos

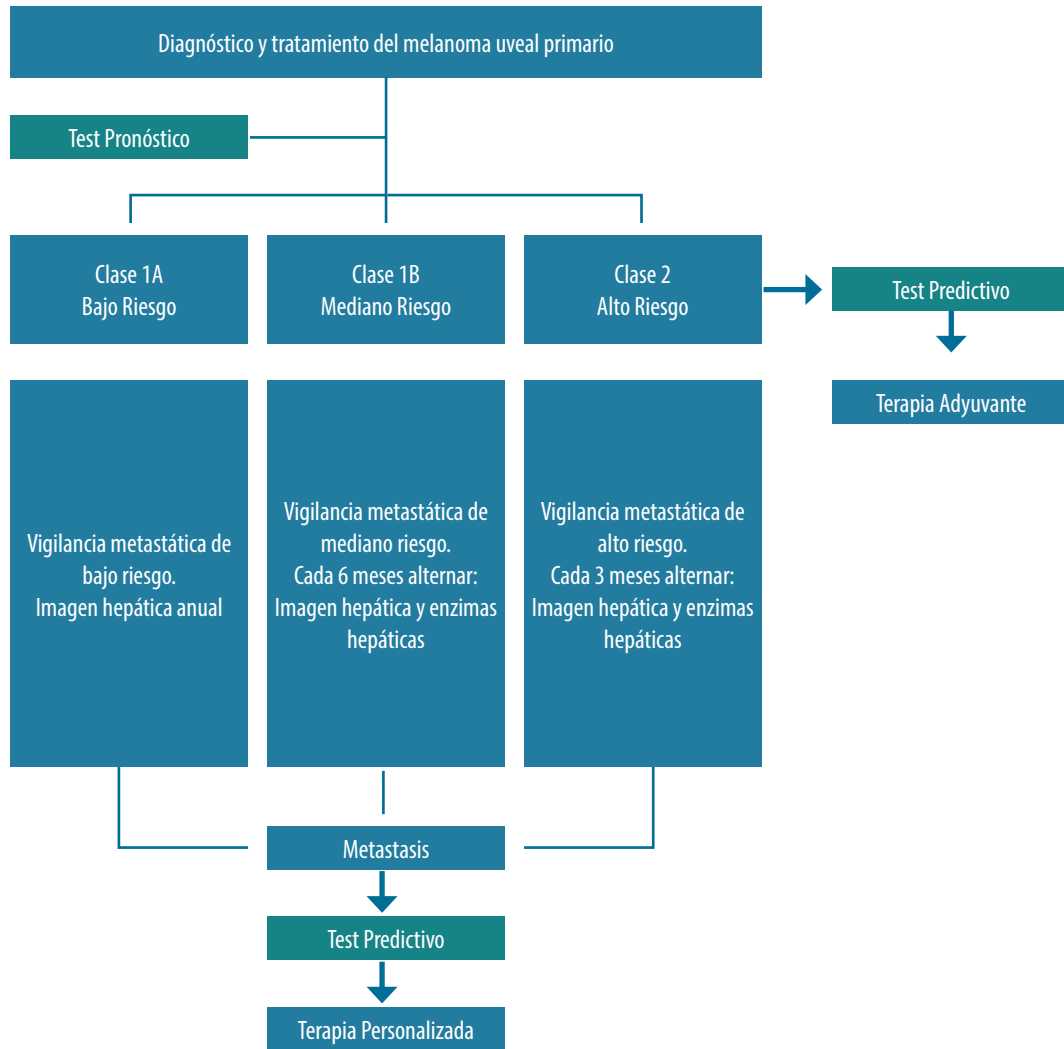
el diagnóstico del tumor tras evaluar las características clínicas, la localización, los hallazgos secundarios (drusens, pigmento, hemorragia vítreo-subretinal y/o desprendimiento de retina exudativo), su tiempo de evolución, las características ecográficas y la punción aspiración con aguja fina (PBAF).

En la actualidad, se utilizan diversas variables tecnológicas de rutina para determinar el pronóstico del melanoma uveal. Dichos cambios han permitido extraer muestras tomadas por punción con aguja fina (PBAF) de las lesiones sospechosas y por medio de biopsias obtenidas para realizar estudios moleculares y lograr estadificar el tumor. Se logra determinar de esta manera el pronóstico de la enfermedad, su modo de seguimiento y el tratamiento local y sistémico más recomendado.

En el año 2000 se establecieron cinco factores predictivos de crecimiento de tumores melanocíticos pequeños (menos de 3 mm de espesor o altura). El estudio se realizó en 1287 pacientes y determinó como factores de riesgo de crecimiento los siguientes¹:

- más de 2 mm de espesor
- presencia de líquido subretinal
- síntomas visuales
- presencia de pigmento naranja en la lesión
- contacto con el margen del nervio óptico

Los pacientes sin factores de riesgo tuvieron un crecimiento del 4%; con un solo factor, 36%; con



dos factores, 45%; con tres factores, 50%; con cuatro factores, 51% y con los cinco factores el riesgo de crecimiento encontrado fue del 56%. A través de la simple regla nemotécnica “To Find Small Ocular Melanoma” (T= thickness: espesor, F= fluido subretinal, S= síntomas, O= orange pigment: pigmento naranja, M= margen en contacto con el nervio óptico), este trabajo permitió diferenciar el riesgo de crecimiento de una lesión pigmentada pequeña.

En el año 2009 se agregaron dos signos ecográficos a los cinco factores predictivos de crecien-

to, por lo que la nueva regla nemotécnica pasó a ser “To Find Small Ocular Melanoma using Helpful Hints” (ultrasonographic hollowness: vacío ultrasonográfico y halo absence: ausencia de halo)⁴.

En una publicación del año 2010 se agrega la palabra *daily* al final de la regla nemotécnica, que significa ausencia de drusen, lo cual suma así el último factor de riesgo visible en el fondo de ojo y/o ecográfico⁵.

A través de un estudio de 8033 casos de melanoma, en 2012 se demostró que la edad del



Figura 2. Melanoma coroideo melanótico.



Figura 3. Melanoma coroideo melánico (gentileza Dra. Zelia Correa).

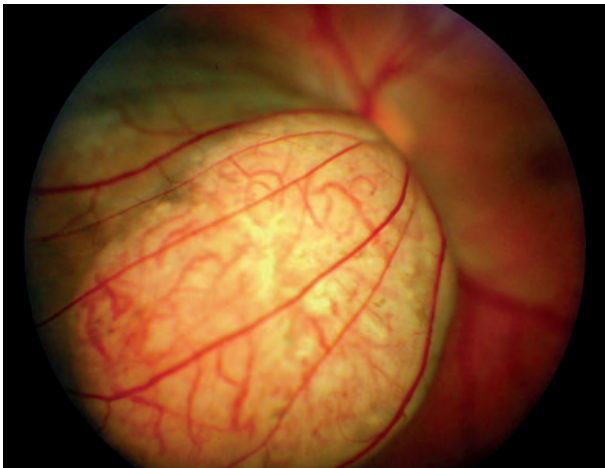


Figura 4. Melanoma coroideo amelanótico (gentileza Dra. Zelia Correa).



Figura 5. Nevus coroideo.

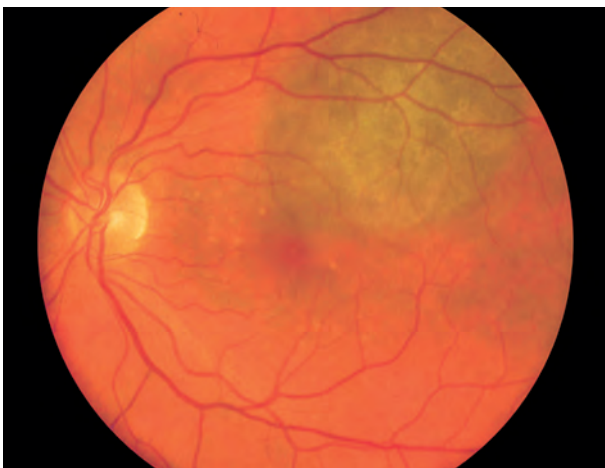


Figura 6. Nevus coroideo (gentileza Dra. Zelia Correa).



Figura 7. Metástasis coroidea.

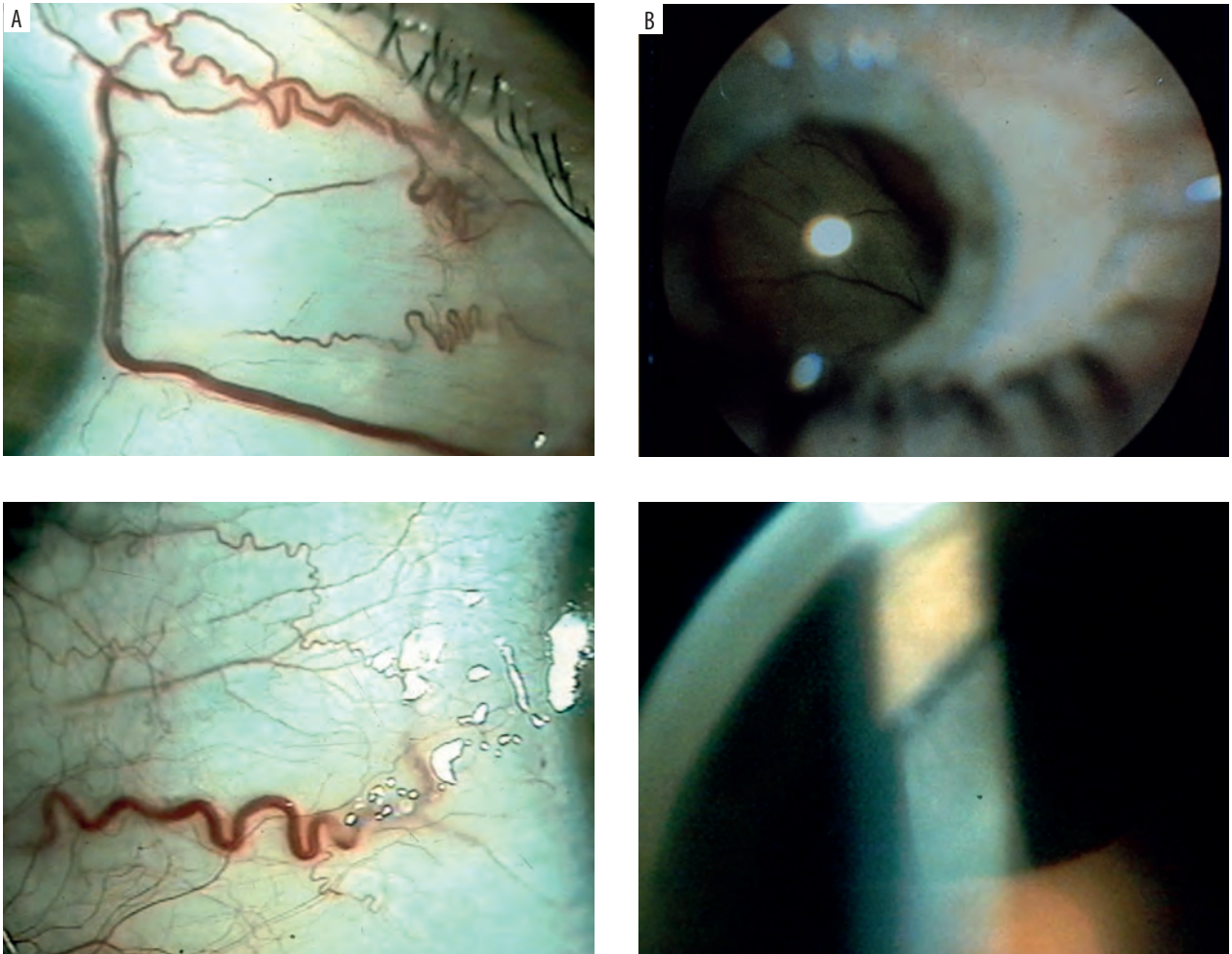


Figura 8. Melanoma del cuerpo ciliar: a) vasos centinela y b) imagen biomicroscópica con desprendimiento de retina exudativo.

paciente influye en el tamaño del melanoma y el riesgo de muerte por metástasis. De esta forma, los pacientes con más de 60 años presentan peor pronóstico que los enfermos más jóvenes. Se cree que la diferencia sería porque los enfermos más jóvenes tienen un sistema inmunológico más activo. En ese trabajo se publicó también que la proporción de melanoma de iris fue de 21% en menores de 20 años, muy superior a la incidencia en pacientes de más de 20 años (menos del 4% en promedio)⁶.

Existe ya un consenso en la oncología ocular mundial que establece que el *tamaño* del tumor y particularmente su espesor se relaciona con un aumento en el riesgo de mortalidad y metástasis. Los melanomas pequeños (< 3 mm) presentan

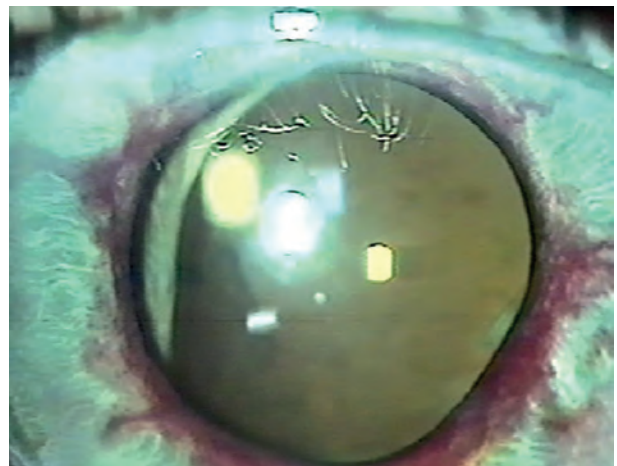


Figura 9. Rubeosis iridiana secundaria a melanoma coroideo.

12% de mortalidad a 10 años. Los melanomas medianos (>3-8 mm), alrededor de 26% de mortalidad a 10 años y los melanomas grandes (>8 mm), 49% de mortalidad a diez años. Como regla se puede decir que por cada milímetro que aumenta el espesor medido por ecografía, la mortalidad se incrementa un 5% a los 10 años.

La clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para melanomas uveales posteriores (cuerpo ciliar y coroides) demostró que existe una correlación entre la estadificación T del tumor y el riesgo de metástasis y el aumento de la mortalidad⁷.

- T1 son tumores que no comprometen el cuerpo ciliar ni presentan extensión extraocular.
- T2 son tumores que comprometen el cuerpo ciliar.
- T3 son tumores que presentan extensión extraocular de 5 mm o menos.
- T4 tienen compromiso del cuerpo ciliar + extensión extraocular.

Se observó que mayor T se asocia a pacientes de mayor edad, tumores más grandes y mayor incidencia de líquido subretinal y hemorragia.

En cuanto al riesgo estimado de metástasis a 10 años: 8% en estadio T1, 13% en T2, 27% en T3 y 43% en T4. Se determinó que la posibilidad de que se produzcan metástasis y muerte aumenta X2 según el estadio T, de esta manera el riesgo con respecto de T1 es dos veces mayor en T2, cuatro veces en T3 y ocho veces en T4.

Cuando se tienen en cuenta las características histológicas del melanoma, la variante epiteloide tiene un comportamiento más agresivo tanto local como sistémico (riesgo de producir metástasis y mortalidad mayor) que la variante fusiforme. Las variantes mixtas tienen un comportamiento intermedio. También tienen mayor riesgo de metástasis las formas difusas que las localizadas y presentan un riesgo de metástasis de 17% contra 10% respectivamente a 10 años.

Desde hace algunos años se sabe que las características cromosómicas del tumor tienen implicancias pronósticas. La más estudiada es la monosomía en el cromosoma 3 (riesgo de metástasis 50% a los 5 años contra 5% en la disomía) y la trisomía en el cromosoma 8q también empeora

el pronóstico⁸. El inconveniente es que se suele requerir de abundante tejido para procesar, lo que puede generar complicaciones por la toma de la biopsia⁹.

Actualmente se han desarrollado pruebas que, al medir la expresión de ARNm por medio de PCR (reacción en cadena de polimerasa), permiten determinar el perfil de expresión genética del tumor (GEP, del inglés)¹⁰⁻¹¹. Se comercializa el DecisionDx-UM test, desarrollado en Estados Unidos¹². Este estudio censa la expresión de 15 genes, 3 son control y los otros 12 son pronósticos. Puede realizarse en muestras poco abundantes como las obtenidas por punción con aguja fina. A partir del resultado obtenido se clasifica en 1a, 1b o 2 y presentan un riesgo de metástasis a 5 años de 2%, 21% y 72%, respectivamente¹³.

Las mutaciones en GNAQ o GNA11 son mutuamente excluyentes, se encuentran en el 85-91% de los melanomas uveales¹⁴. Ocurrirían en forma temprana, por lo que son mutaciones que no se correlacionan con la supervivencia¹⁵.

El BAP1 es una enzima que funciona como un supresor tumoral, se encuentra la mutación en el 85% de los pacientes con estadio 2, por lo que sería una mutación con mal pronóstico. Su presencia aumentaría ocho veces el riesgo de metástasis¹⁶⁻¹⁷. Por lo contrario, las mutaciones SF3B1 y EIF1AX tendrían buen pronóstico. Las mutaciones BAP1, SF3B1 y EIF1AX serían excluyentes entre sí.

Trabajos recientes demuestran que el tratamiento temprano en pacientes jóvenes se relaciona con tumores de menor crecimiento, menor riesgo de metástasis y menor malignidad¹⁸. El desarrollo de estas nuevas tecnologías permite establecer los pronósticos moleculares y la determinación de mutaciones específicas del tumor. Se vieron diferencias en los marcadores del melanoma uveal con respecto de los marcadores del melanoma cutáneo, lo cual probablemente permita diferenciar los melanomas primarios de las metástasis de melanoma de piel¹⁹. Estos datos más las características clínicas e histológicas establecen su estadificación.

Esto permite y permitirá realizar un seguimiento adecuado cada vez más personalizado y proba-

blemente se podrán conocer los blancos terapéuticos moleculares de los futuros tratamientos en desarrollo ya sea locales o sistémicos.

Referencias

1. Shields CL, Cater J, Shields JA, Singh AD, Santos MC, Carvalho C. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118: 360-4.
2. Shields CL, Manalac J, Das C, Ferguson K, Shields JA. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25:177-85.
3. Shields CL *et al.* Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127: 981-7.
4. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Mashayekhi A, Shields JA. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. *Retina* 2012; 32: 1363-72.
5. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology* 2013; 120: 2066-2071.
6. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 234-9.
7. Saakian SV, Amirian AG, Tsygankov Alu. [Clinical course and vital prognosis for uveal melanoma in young patients]. *Vestn Oftalmol* 2013;129: 4-9.
8. Damato BE, Heimann H, Kalirai H, Coupland SE. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 605-13.
9. Koopmans AE, Verdijk RM, Brouwer RW, van den Bosch TP, van den Berg, de Klein A. Clinical significance of immunohistochemistry for detection of BAP1 mutations in uveal melanoma. *Mod Pathol*. 2014; 27: 1321-30.
10. Piperno-Neumann S, Desjardins L. Avancees concernant le melanome uveal. *Rev Prat* 2014; 64: 83-4.
11. Kilic E. Uveal melanoma: non-invasive predictive testing. *J Ophthalmic Vis Res* 2013; 8: 296-7.
12. Demirci H, Reed D, Elner VM. Tissue-based microarray expression of genes predictive of metastasis in uveal melanoma and differentially expressed in metastatic uveal melanoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2013; 8: 303-7.
13. Ventura BV *et al.* Expression of the metastasis suppressor BRMS1 in uveal melanoma. *Ecancer-medicalscience* 2014; 8: 410.
14. Martorano LM, Winkelmann RR, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Campbell SM. Ocular melanoma and the BAP1 hereditary cancer syndrome: implications for the dermatologist. *Int J Dermatol* 2014; 53: 657-63.
15. Li Y *et al.* MicroRNA 145 may play an important role in uveal melanoma cell growth by potentially targeting insulin receptor substrate-1. *Chin Med J (Engl)*. 2014; 127:1410-6.
16. Caltabiano R, Puzzo L, Barresi V, Cardile V, Longo A. Expression of Raf Kinase Inhibitor Protein (RKIP) is a predictor of uveal melanoma metastasis. *Histol Histopathol* 2014; 29: 1325-34.
17. Yang M, Kuang X, Pan Y, Tan M, Lu B, Li J. Clinicopathological characteristics of vascular endothelial growth factor expression in uveal melanoma: a meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 363-368.
18. Al-Moujahed A, Nicolaou F, Brodowska K, Papakostas TD, Marmalidou A, Vavvas DG. Uveal melanoma cell growth is inhibited by aminoimidazole carboxamide ribonucleotide (AICAR) partially through activation of AMP-dependent kinase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 4175-85.
19. Gleeson G, Larkin A, Horgan N, Kennedy S. Evaluation of chromogenic in situ hybridization for the determination of monosomy 3 in uveal melanoma. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138: 664-70.
20. Battaglia A. The importance of multidisciplinary approach in early detection of BAP1 tumor predisposition syndrome: clinical management and risk assessment. *Clin Med Insights Oncol* 2014; 8: 37-47.
21. Feng X *et al.* Hippo-independent activation of YAP by the GNAQ uveal melanoma oncoge-

ne through a trio-regulated rho GTPase signaling circuitry. *Cancer Cell* 2014; 25: 831-45.

22. Ghassemi F1, Shields CL, Materin MA,

Shields JA. Small choroidal melanoma with monosomy 3. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2010; 17: 268-9.