

Revisión

Exámenes de Detección de Metástasis en Pacientes con Melanoma Uveal

PABLO J. FRANCO

RESUMEN

OBJETIVO: El propósito de este trabajo fue analizar la bibliografía para evaluar la utilidad de las pruebas diagnósticas y diseñar un esquema eficiente en costo y beneficio para el examen de detección de las metástasis hepáticas por melanoma uveal.

MÉTODOS: Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed de los trabajos que evaluaron sensibilidad y especificidad de los distintos métodos diagnósticos para la detección de metástasis hepáticas.

RESULTADOS: La determinación de enzimas hepáticas tiene una sensibilidad que no supera el 25% y una especificidad cercana al 90%; la ecografía, según las distintas series, tiene una sensibilidad entre el 40 y el 89% y una especificidad del 96%. El uso de la tomografía computada, la resonancia magnética o la tomografía con emisión de positrones está restringido a la confirmación y no al *screening* de las metástasis.

CONCLUSIÓN: La cuantificación de enzimas hepáticas y la ecografía cada 6 meses son el esquema más adecuado en relación costo beneficio. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 29-32*

PALABRAS CLAVES: melanoma uveal, metástasis, detección, exámenes complementarios

Screening of Metastasis in Patients with Uveal Melanoma: A Review

ABSTRACT

PURPOSE: The purpose of the current report is to analyze the bibliography in order to evaluate the diagnostic tests and to design an algorithm for the screening of metastatic uveal melanoma.

METHODS: A comprehensive search in the data base Pubmed was performed. All publications regarding sensitivity and specificity of the different diagnostic tests for the detection of liver metastasis after primary uveal melanoma were read and analyzed.

RESULTS: The sensitivity of the liver enzymes assessment is lower than 25% and the specificity is near 90%; the sensibility of ultrasound liver examination is between 40% and 89% with an specificity of 96%. The use of the computed tomography, the magnetic resonance and the PET-scan is limited for the confirmation of the metastasis.

CONCLUSIONS: Performing liver function tests and liver ultrasound twice a year is the best cost-effective algorithm. *OFTALMOL CLIN EXP 2007;1: 29-32*

KEY WORDS: uveal melanoma, metastasis, liver metastasis, screening

El melanoma uveal es el tumor maligno intraocular más frecuente en adultos. Su incidencia anual es de 5-11 casos por millón de habitantes en la población caucásica.¹ Durante muchos años la enucleación fue el único tratamiento; la introducción de la radioterapia y el láser proporcionaron nuevas terapéuticas conservadoras como la braquiterapia, el *proton beam*, la fotocoagulación y la termoterapia transpupilar (TTT). Estas nuevas técnicas son capaces de controlar el tumor, conservando el globo ocular y en muchos casos, la visión.² A pesar de ello, en los últimos 50 años no se ha logrado disminuir la mortalidad,³ que se estima

en un 50% a los 15 años del diagnóstico.⁴ La diseminación es hematogena y las metástasis suelen aparecer en el hígado (56% a 91%).⁵⁻⁸ El 40% de los pacientes con metástasis hepáticas tendrán compromiso adicional de otros órganos: pulmón (28%), medula ósea (18%), piel (12%), ganglios linfáticos (11%) y cerebro (5%) entre otros.^{8,9}

La detección de metástasis en pacientes con diagnóstico de melanoma uveal es un tema controvertido. Sólo el 1% de los enfermos presentan metástasis al momento del diagnóstico ocular.¹⁰ Sin embargo, hasta el 30% de ellos desarrollará metástasis hepáticas dentro de los 5 años posteriores al tratamiento. La hipótesis

Recibido: 12/12/07
Aceptado: 29/3/08
Servicio de Retina y
Tumores Oculares, Hospital
Oftalmológico Santa Lucía
Correspondencia:
Dr. Pablo Javier Franco
E-mail: francopj@hotmail.com

más aceptada que explica este fenómeno se basa en la teoría de la diseminación precoz y micrometástasis, que no son detectadas por los métodos de diagnóstico actuales y estarían en un estado quiescente hasta que algunos factores aún desconocidos promuevan su desarrollo.¹¹

Actualmente, para el seguimiento de los pacientes tratados se utilizan el test de función hepática (TFH), la ecografía hepática, la radiografía de tórax y en algunos casos la tomografía computada. De acuerdo al reporte del grupo estudio colaborativo de melanoma ocular (COMS), en su reporte 23, el TFH incluye: alanina-aminotransferasa (ALT) antes conocida como transaminasa glutámico-pirúvica (GPT), aspartato-aminotransferasa (AST) antes denominada transaminasa glutámico-oxalacética (GOT), fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transpeptidasa (GTP), dehidrogenasa láctica (LDH) y bilirrubina.⁸ Por convención los resultados fueron considerados anormales si: AST > 2 veces el límite normal mayor de referencia (LNR), ALT > 2 sobre LNR, APH > 1,5 sobre LNR y bilirrubina $\geq 2,0$ mg/100 ml.⁸ No existe consenso a cerca de cuáles deben ser los métodos diagnósticos a utilizar, ni con qué frecuencia deben ser indicados. En un trabajo publicado por Gobos y col. se evidencian las diferencias existentes entre los grandes centros oncológicos del mundo respecto a los exámenes que deben ser indicados en la primera consulta y en el seguimiento postquirúrgico.¹²

En este trabajo se propuso realizar un análisis crítico y exhaustivo de las evidencias disponibles para evaluar la utilidad de las pruebas diagnósticas y diseñar un esquema eficiente en costo y beneficio para el examen de detección de las metástasis hepáticas por melanoma uveal.

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed (1970-2008) de los trabajos que evalúan sensibilidad y especificidad de los distintos métodos diagnósticos para la detección de las metástasis hepáticas.

Resultados

Pruebas en Sangre

Pruebas serológicas hepáticas

Los niveles séricos de enzimas hepáticas aumentan en presencia de metástasis de melanoma uveal en el hígado.¹³ Norman y col. demostraron que la ALT se encuentra elevada antes del tratamiento en el 61% de los pacientes que luego desarrollaron metástasis hepáticas; sin embargo, el 32% de los pacientes que murieron con compromiso hepático no mostraron alteraciones. Además, los pacientes con ALT normal que luego desarrollaron metástasis no tuvieron una sobrevida mayor, lo que descartaría la hipótesis que afirma que la ALT elevada antes del tratamiento está relacionada con la presencia de metástasis.¹⁴

Si bien la especificidad de la ALT, como la de la fosfatasa alcalina (FAL) para la detección de metástasis hepáticas es elevada (92% y 86%), la sensibilidad del diagnóstico es del 21% y 25%, respectivamente.¹⁵

A pesar de que las sensibilidades de cada una de las enzimas son bajas, Ekelin observó que utilizando un panel de enzimas que incluía las ALT, AST, FAL, la lactato deshidrogenasa (LDH), la bilirrubina, al menos una de ellas estaba alterada en el 70% de los pacientes que desarrollaron metástasis.¹⁶ Kaiserman obtuvo resultados similares: en su serie de pacientes, el 50% mostraron aumento de al menos una de las enzimas, 6 meses antes del diagnóstico por imágenes.¹⁷

A pesar de estas limitaciones, la determinación de estas enzimas es utilizada de rutina en la mayoría de los centros especializados.

Pruebas serológicas no hepáticas

La baja sensibilidad y especificidad de las enzimas hepáticas promovieron la búsqueda de distintos marcadores serológicos que indiquen una progresión de la enfermedad. La proteína S100 β fue uno de los primeros marcadores utilizados, basado en su uso para el seguimiento del melanoma cutáneo. Sin embargo, este método se descartó porque el melanoma corioideo no la expresa con la misma frecuencia que melanoma de piel.¹⁸ Por el contrario, la cuantificación de la 5-S-cisteinil-dopa demostró tener una buena sensibilidad y especificidad, aunque debido a su muy alto costo y difícil cuantificación, actualmente no se utiliza en la clínica.¹⁹

La proteína MIA (*melanoma inhibitory activity*, inhibidora de la actividad del melanoma) fue descubierta en cultivos de melanoma cutáneo.²⁰ Se demostró una buena correlación entre el estadio del tumor cutáneo y su concentración en sangre. Actualmente, se dispone de un kit de ELISA (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) para monitorear el tratamiento y la progresión de la enfermedad.²¹ Mueller y col. demostraron en un grupo pequeño de pacientes con melanoma uveal, que la concentración de MIA en sangre se duplica antes de la detección clínica de las metástasis.²²

Debido a que no existe una prueba definitiva sensible y específica para identificar metástasis precozmente, diversos autores han reportado experiencias con números reducidos de casos utilizando otros métodos entre los que se incluyen: niveles séricos de citoqueratina 18 (TPS),²³ y test de ELISA para osteopontina.²⁴⁻²⁶ Otros estudios en sangre como la demostración de tirosinasa y Melan-A/MART1 por biología molecular podrían inferir la presencia de células neoplásicas en la circulación sistémica.²⁷⁻³⁰

Estudios por Imágenes

Ecografía Hepática

La ecografía hepática es un método no invasivo, accesible y relativamente económico para el examen de detección de metástasis. Este método es utilizado de rutina en la evaluación inicial por los especialistas Europeos (79%) pero no por los Norteamericanos (3%).¹² La sensibilidad de la ecografía para la detección de metástasis de melanoma uveal es del 40% al 89% y su especificidad cercana al 96%.¹⁶

Tomografía computada (TC) y Resonancia Magnética abdominal (RMN)

Estos estudios no suelen ser utilizados como examen de detección inicial para la detección de metástasis hepáticas debido a su alto costo, además de la exposición del paciente a radiaciones. Sin embargo, Damato propone la tomografía hepática en la evaluación inicial de pacientes con tumores masivos o con extensión extraocular por la alta posibilidad de metástasis.³¹ Ambos estudios son comúnmente empleados para confirmar la presencia de las metástasis sospechadas por síntomas clínicos u otros métodos antes mencionados.

Radiografía de tórax

La sensibilidad de la radiografía de tórax (RX) para el examen de detección de metástasis por melanoma uveal es menor al 4%.⁷ En Estados Unidos, el 100% de los especialistas solicitan una radiografía al momento del diagnóstico ocular, mientras que en Europa el porcentaje desciende al 86%.¹² En la serie publicada por Eskelin y col. la radiografía evidenció metástasis pulmonar sólo en el 2% de los pacientes que ya presentaban metástasis hepáticas.¹⁶

Tomografía Computada/Tomografía por emisión de positrones (CT/PET)

La CT/PET combina las imágenes anatómicas de la TC con la actividad metabólica que muestra el PET. Actualmente es cada vez más utilizada para estadificar y controlar los tratamientos de distintos tumores.³² El estudio consiste en obtener una imagen tomográfica de todo el cuerpo superponiendo el consumo de glucosa que detecta el PET. En una imagen del hígado, el consumo es mayor en las metástasis por lo que aparecen en el estudio como sectores de un color más intenso. No existen hasta el momento, trabajos que hayan evaluado la sensibilidad de este estudio contra la ecografía hepática o la tomografía computada, sólo se ha demostrado que es capaz de detectar metástasis en pacientes con enzimas hepáticas y RX normales.³³⁻³⁵

Discusión

El examen de detección de un paciente oncológico debe estar orientado al diagnóstico precoz de las metástasis. Esto implica realizar estudios de alta sensibilidad como caracte-

terística fundamental. Además, idealmente, deberían ser específicos, poco invasivos y de bajo costo. Lamentablemente, en el melanoma uveal no existen aún marcadores serológicos como en el cáncer de colon o próstata que detectan recidivas locales o metástasis en estadios precoces.

Si bien la cuantificación de la MIA parecería ser un marcador confiable, faltan estudios con un mayor número de pacientes que lo confirmen.

Las enzimas hepáticas y la ecografía tienen la ventaja de la disponibilidad, buena aceptación por el paciente y bajo costo. En contrapartida, poseen una baja sensibilidad comparada con la TC o la RMN. Sin embargo, Eskelin y col.¹¹ demostraron que realizando un panel de enzimas hepáticas y la ecografía cada 6 meses pudieron detectar el 74% de las metástasis antes de que fueran sintomáticas. En este trabajo, la sola elevación de una enzima o la aparición de una imagen sospechosa en la ecografía indicaban la realización de una tomografía computada para la confirmación del diagnóstico.

No se ha demostrado la utilidad de la RX como examen de detección de rutina, sin embargo su indicación en la evaluación inicial del paciente puede ser de utilidad para comparaciones posteriores o en pacientes de bajos recursos sin acceso a las tecnologías de imágenes.

La TC/PET parecería ser el estudio más sensible, sin embargo dado su altísimo costo y baja disponibilidad resulta un estudio poco practicable en nuestro país.

Como conclusión, el examen de detección inicial del paciente con melanoma uveal debería contar con una evaluación clínica, enzimas hepáticas que incluyan gama-glutamyl-transpeptidasa (GTP), fosfatasa alcalina (FAL), lactato deshidrogenasa (LDH), alanin-aminotransferasa (ALT) y aspartato-aminotransferasa (AST), bilirrubina, tomografía computada de tórax y ecografía hepática. Estos estudios, deben repetirse cada 6 meses durante los primeros 5 años, y luego anualmente.

En el caso de pacientes con tumores masivos, extensión extraocular o monosomía del cromosoma 3, sería recomendable agregar la tomografía de abdomen con y sin contraste, en la evaluación inicial.

La frecuencia general de metástasis de melanoma luego del diagnóstico y tratamiento está estimada en 10%, 25%, 34% a los 2, 5, y 10 años, con variaciones en menos o en mas de acuerdo a si el melanoma uveal primario es mediano o grande. El tiempo medio de supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica por melanoma uveal es de 6 meses.³⁶ En un estudio, 22% de los pacientes sobrevivían a los 4 años.³⁷

No existe hasta el momento un tratamiento eficaz para el melanoma metastático; sin embargo, la detección de metástasis en la evaluación inicial puede condicionar el tratamiento. La enucleación no se realiza en pacientes con me-

tástasis excepto en los casos en los que no se pueda controlar el dolor ocular. La cirugía de metástasis aisladas y métodos de quimioembolización selectiva han logrado remisiones en pacientes tratados.³⁸ Actualmente se están desarrollando nuevas terapéuticas basadas en proteínas específicas con inhibidores de receptores y nuevos anticuerpos monoclonales.³⁹ La detección temprana de las metástasis durante el seguimiento puede aumentar las posibilidades de incluir al paciente en protocolos con nuevas terapéuticas.

Bibliografía

- Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110:956-61.
- Damato B, Lecuona K. Conservation of eyes with choroidal melanoma by a multimodality approach to treatment: an audit of 1632 patients. *Ophthalmology* 2004;111:977-83.
- Singh AD, Topham A. Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003;110:962-5.
- Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4651-4659.
- Char DH: Metastatic choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol* 86:76-80, 1978
- Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, et al: Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology* 1991;98:383-90.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group: Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). COMS Report No. 15. *Arch Ophthalmol* 2001;119:670-6.
- Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, y col. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J. Clin. Oncology* 2004;22:2438-44.
- Zakka KA, Foos RY, Omphroy CA, y col. Malignant melanoma: analysis of an autopsy population. *Ophthalmology*. 1980;87:549-556.
- Zimmerman LE, McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol* 1978;62:420-5.
- Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Hahka-Kemppinen M, Kivela T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology* 2000;107:1443-9.
- Gombos DS, Van Quill KR, Uusitalo M, O'Brien JM. Geographic disparities in diagnostic screening for metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology* 2004;111:2254-8
- Donoso LA, Berd D, Augsburger JJ, Mastrangelo MJ, Shields JA. Metastatic uveal melanoma. Pretherapy serum liver enzyme and liver scan abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1985;103:796-8.
- Felberg NT, Shields JA, Maguire J, Piperata S, Amsel J. Gamma-glutamyl transpeptidase in the prognosis of patients with uveal malignant melanoma. *Am J Ophthalmol* 1983;95:467-73.
- Hicks C, Foss AJ, Hungerford JL. Predictive power of screening tests for metastasis in uveal melanoma. *Eye* 1998;12(Pt 6):945-8.
- Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P, Prause JU, Kivela T. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. *Cancer* 1999;85:1151-9.
- Kaiserman I, Amer R, Pe'er J. Liver function tests in metastatic uveal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:236-43.
- Kan-Mitchell J, Liggett PE, Taylor CR, y col. Differential S100 expression in choroidal and skin melanomas: quantitation by the polymerase chain reaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3366-75
- Goto H, Tenou T, Kudo H, y col. S. 5-S-cysteinyl-dopa as a diagnostic tumor marker for uveal melanoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1998;102:319-26
- Blesch A, Bosserhoff AK, Apfel R, Behl C, y col. Cloning of a novel malignant melanoma-derived growth regulatory protein, MIA. *Cancer Res* 1994;54:5695-701.
- Bosserhoff AK, Moser M, Hein R, y col. In situ expression patterns of melanoma-inhibiting activity (MIA) in: melanomas and breast cancers. *J Pathol* 1999;187:446-54.
- Reiniger IW, Schaller UC, Haritoglou C, y col. Melanoma inhibitory activity (MIA): a promising serological tumour marker in metastatic uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:1161-6..
- Barak V, Frenkel S, Valyi-Nagy K, y col. Using the direct-injection model of early uveal melanoma hepatic metastasis to identify TPS as a potentially useful serum biomarker. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4399-402.
- Kadkol SS, Lin AY, Barak V, y col. Osteopontin expression and serum levels in metastatic uveal melanoma: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:802-6.
- Reiniger IW, Wolf A, Welge-Lassen U y col. Osteopontin as a serologic marker for metastatic uveal melanoma: results of a pilot study. *Am J Ophthalmol* 2007;143:705-7.
- Barak V, Frenkel S, Kalickman I y col. Serum markers to detect metastatic uveal melanoma. *Anticancer Res* 2007;27:1897-900.
- Boldin I, Langmann G, Richtig E, y col. Five-year results of prognostic value of tyrosinase in peripheral blood of uveal melanoma patients. *Melanoma Res* 2005;15:503-7.
- Callejo SA, Anteck E, Blanco PL, Edelstein C, Burnier MN Jr. Identification of circulating malignant cells and its correlation with prognostic factors and treatment in uveal melanoma. A prospective longitudinal study. *Eye* 2007;21:752-9.
- Fernandes BF, Anteck E, dos Passos G, Burnier MN Jr. Detection of circulating malignant cells in patients with uveal melanoma. *Arq Bras Oftalmol* 2007;70:593-8.
- Schuster R, Bechrakis NE, Stroux A, y col. Circulating tumor cells as prognostic factor for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007;13:1171-8.
- Damato B. Developments in the management of uveal melanoma *Clin Exp Ophthalmol* 2003;32:639-47.
- Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, y col. Whole body dual modality PET/CT and whole body MRI for tumor staging in oncology. *JAMA* 2003;290:3199-216.
- Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1270-4.
- Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC, Finger PT. Whole body positron emission tomography/computed tomography staging of metastatic choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:193-9.
- Francken AB, Fulham MJ, Millward MJ, Thompson JF. Detection of metastatic disease in patients with uveal melanoma using positron emission tomography. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:780-4.
- Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. Development of metastatic disease after enrolment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2005;123:1639-43.
- Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, y col. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2005;23:8076-80.
- Bedikian AY. Metastatic uveal melanoma therapy: current options. *Int Ophthalmol Clin* 2006;46:151-66.
- Triozzi PL, Eng C, Singh AD. Targeted therapy for uveal melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2008 Jan 26 [Epub ahead of print].