

## OFTALMOLOGIA

# FACTORES PRONOSTICOS BASADOS EN EL ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO DE MELANOMA OCULAR

Andrea Orozco-Cárdenas\*\*  
Yu-Cheng Liu-Wu\*\*

## SUMMARY

Ocular melanoma is the neoplasm transformation of melanocytes from the uvea, although it is a rare cancer, “is the primary malignant intraocular tumor more common in adults and has a high incidence of metastasis”.<sup>9</sup> “The investigation of ocular melanoma prognostic factors is important for patient management and to understand the biological processes that influence the ability of tumors to metastasize hematogenously”. The ocular melanoma prognosis depends mainly on their clinical characteristics and histopatológicas.<sup>5</sup>

## INTRODUCCION

El melanoma ocular o uveal es una enfermedad en la cual se encuentran células cancerosas en la úvea. La úvea tiene células llamadas melanocitos. Cuando estas células se vuelven cancerosas, el cáncer se llama melanoma ocular y puede crecer en iris, cuerpo ciliar o coroides. “Los melanomas de iris son raros; constituyen el 8% de los melanomas oculares. Presentan un tamaño pequeño y una relativa benignidad histopatológica. Se tratan eficazmente mediante excisión local. Los melanomas de coroides y cuerpo ciliar, en

cambio, representan el 80% y 12%, respectivamente, de los melanomas oculares y suponen una seria amenaza para la vida. Aproximadamente la mitad de los pacientes con un melanoma de úvea posterior morirán a causa de la enfermedad, 10 a 15 años después de la enucleación”. Y “las metástasis, aunque suelen aparecer en los primeros 5 años tras el tratamiento, pueden observarse muchos años después”.<sup>13</sup> La incidencia del melanoma maligno de coroides en la población general es baja. “Actualmente, la incidencia anual estimada de melanoma ocular en los Estados Unidos de

\* Médica en Área de Salud San Ramón de Alajuela. Correspondencia: andoroca\_ss@hotmail.com

\*\* Médico en Consultorio Privado. Correspondencia: yu-cheng-liu@hotmail.com

Norteamérica es de 7 casos por un millón de habitantes".<sup>9</sup> Mayoría de los melanomas oculares son asintomáticos, pueden manifestarse por visión borrosa, se descubren generalmente por examen oftalmológico de rutina y su diagnóstico es clínico. "El clásico tratamiento y el más utilizado para melanoma ocular es enucleación, aunque existan terapias conservadoras como: observación, fotocoagulación, braquiterapia epiescleral, radioterapia externa o resección local, mediante las cuales se consigue el control local del tumor en el 70% de los casos".<sup>15</sup> "Aproximadamente, el 40% de los pacientes con melanoma uveal posterior que sufren enucleación desarrollan melanoma metastásico en el hígado después del diagnóstico inicial. Clínicamente, es infrecuente la evidencia de enfermedad metastásica en el momento de la presentación inicial, aunque existen sospechas de que en la mayoría de los casos existen metástasis incipientes subclínicas". "Utilizando métodos convencionales (enzimas hepáticas en suero, ecografía...) la enfermedad metastásica puede ser detectada en solamente 1 a 2% de los pacientes en el momento de la presentación". "Se han propuesto protocolos de cuidado sistemático (mediante exámenes físicos, pruebas de

función hepática, radiografía de tórax y estudios de imagen hepática, cada 6 meses a 1 año), pero su efectividad no ha sido todavía demostrada".<sup>15, 3, 4</sup>

## FACTORES PRONOSTICOS CLINICOS

Los factores pronósticos clínicos relacionados con el pronóstico incluyen: localización del tumor, tamaño del tumor, configuración del tumor y método de tratamiento (ver Tabla I)<sup>1</sup>

Tabla I Factores pronósticos clínicos en el melanoma uveal

Categoría	Parámetro	Seguimiento	Resultados (%)	Autor	Años
Localización	Iris	Mortalidad 10 años	6	Rones	1994
		Mortalidad 10 años	5	Shields	2000
	Cuerpo ciliar	Mortalidad 5 años	53	Seddon	1999
		Mortalidad 5 años	22	Seddon	1999
	Coroides	Mortalidad 5 años	14	Seddon	1999
Tamaño	Pequeño	Mortalidad 5 años	16	Diener	1992
		Mortalidad 5 años	3	Shields	2000
		Mortalidad 5 años	1	Shields	2000
	Mediano	Mortalidad 5 años	32	Diener	1992
		Mortalidad 5 años	53	Diener	1992
Configuración	Difuso	Mortalidad 5 años	24	Shields	2000

"Los melanomas del iris (3% de los casos) son generalmente anteriores y relativamente pequeños cuando son diagnosticados y tratados. Tienen la mortalidad más baja: 3-5% en 10 años. Esto puede deberse al hecho de que estos tumores son relativamente pequeños cuando son diagnosticados y de ahí que tengan tipos celulares menos agresivos cuando se comparan con los melanomas de la úvea

posterior". Posteriormente, "en una gran serie (3.432 casos) de melanoma ocular documentaron que el melanoma del iris presenta una mortalidad 10 veces más baja en que en el melanoma del cuerpo ciliar y de coroides". Más recientemente, "identificaron los factores de riesgo de metástasis usando el método analítico de Kaplan-Meier, las metástasis se apreciaron en el 3% a los 5 años, 5% a los 10 años y 10% a los 20 años". "Los factores clínicos estadísticamente significativos predictivos de metástasis

subsecuentes en el melanoma del iris incluían: edad al diagnóstico, presión intraocular elevada, extensión del tumor posteriormente, extensión extraocular e intervención quirúrgica previa".<sup>2, 11, 12, 8</sup> "El melanoma del cuerpo ciliar tiene unpeorpronóstico". "En una serie de 267 pacientes con melanoma ocular tratados mediante enucleación, la mortalidad a los 5 años por melanoma del cuerpo

ciliar fue del 53% y del 14% en el melanoma corioideo. De los 136 pacientes con melanoma del cuerpo ciliar tratados con placas radioactivas, el análisis Kaplan-Meier mostró una mortalidad del 22% a los 5 años<sup>14, 7</sup> “La medida de tiempo para desarrollar metástasis fue de 68 meses (con una variación de 25 a 178 meses). El único predictor de metástasis era el grosor tumoral superior a 7 mm, los cuales eran 2.5 veces más propensos a desarrollar metástasis que los pacientes con melanoma de cuerpo ciliar más fino. Aunque los melanomas del cuerpo ciliar suelen ser de mayor tamaño que los melanomas corioideos en el momento del diagnóstico, se ha observado estadísticamente que el pronóstico es peor para los melanomas de cuerpo ciliar independientemente del tamaño y tipo celular de la neoplasia”.<sup>7</sup> “Los factores predictivos de metástasis incluyeron: proximidad del tumor al disco óptico, crecimiento documentado del tumor y mayor grosor tumoral. Los melanomas corioideos “pequeños” (es decir, con altura de 1-3 mm y diámetro de 5-16mm), la mortalidad por melanoma a los 5 años fue solamente del 1%. Esto indica los bajos índices de mortalidad en los melanomas corioideos pequeños”.<sup>1</sup>

## FACTORES HISTOPATOLOGICOS

Valorando detalladamente los aspectos histopatológicos del tumor en casos enucleados, se ha apreciado que los predictores significativos de supervivencia son los siguientes: tipo celular, actividad divisional de las células, arquitectura de la microcirculación (patrones vasculares), infiltrado linfocitario asociado y presencia de extensión extraescleral (ver Tabla II).<sup>1</sup>

**Tabla II Factores pronósticos histopatológicos**

Categoría	Parámetro	Seguimiento	Resultados (%)	Autor	Años
Tipo celular	Fusiforme	Mortalidad 15 años	20	McLean	1982
	Mixto	Mortalidad 15 años	60	McLean	1982
	Actividad	Mortalidad 15 años	75	McLean	1982
Actividad mitótica	Baja	Mortalidad 6 años	16	McLean	1982
	Media	Mortalidad 6 años	32	McLean	1982
	Intensa	Mortalidad 6 años	53	McLean	1982
Vascularización	Ausente	Mortalidad 10 años	10	Folberg	1993
	Presente	Mortalidad 10 años	50	Folberg	1993
Infiltrado linfocitario tumoral	Escaso	Mortalidad 15 años	30	Cruz	1990
	Intenso	Mortalidad 5 años	62	Cruz	1990
Extensión extraescleral	Ausente	Mortalidad 10 años	37	Seddon	1983
	Presente	Mortalidad 10 años	75	Seddon	1983

En 1931, Callender propuso una clasificación del melanoma ocular basado en el tipo celular. Esta clasificación fue posteriormente modificada por McLean et al. (1983), mejorando la correlación entre el tipo de células proliferantes y la mortalidad. Así:<sup>10</sup>

- Muchos de los tumores fusocelulares A fueron reclasificados como tumores

benignos porque no producían la muerte del paciente.

- Los melanomas fusocelulares tenían el mejor pronóstico, los epitelioides el peor y las formas mixtas tenían un pronóstico intermedio. La mortalidad específica por melanoma a los 15 años en pacientes con melanoma de tipo celular mixto fue tres veces mayor que la que originaban los melanomas de células fusiformes. Los tumores clasificados como de celularidad mixta varían

en la proporción de células epitelioides, siendo el pronóstico peor en los melanomas uveales con celularidad mixta que contienen abundantes células epitelioides.

“Puesto que la caracterización del tipo celular es bastante subjetiva se han propuesto criterios morfológicos. El área nucleolar es mayor y pleomórfica en las variantes más malignas

de melanoma ocular. Así se ha comprobado al advertir que la desviación estandar del área nucleolar (como medida del pleomorfismo nucleolar) es pronósticamente significativa. Sin embargo, la medida de este parámetro requiere un equipamiento especializado y precisa bastante tiempo para realizarla. Por ello, se ha acudido a la medida de diámetros de los 10 nucleolos mayores, como un método más simple y que proporciona similar información pronóstica”.<sup>10</sup> “La actividad mitótica ha demostrado tener valor pronóstico. Los tumores con baja actividad mitótica tenían un buen pronóstico, con mortalidad a los 6 años del 15%, comparada con el 56% de mortalidad que se advertía en tumores con elevada actividad mitótica”.<sup>10</sup> “Recientes estudios han demostrado que la presencia de la microcirculación (vascularizaciones) constituye un importante predictor de muerte metastásica, incluso más significativo que el tamaño del tumor, el tipo celular y la localización del tumor”.<sup>6</sup> “Alrededor del 5-10% de los melanomas oculares muestran cierto grado de infiltrado linfocitario. El aumento del número de linfocitos se asociaba significativamente con el descenso de supervivencia, incluso cuando eran valorados otros factores”.<sup>10</sup> “La presencia

de extensión extraescleral se observa en alrededor del 8% de los ojos enucleados por melanoma ocular”. En tales casos la mortalidad a los 10 años estaba duplicada hasta alrededor del 75%, respecto a los casos en los que no existía extensión extraescleral. Los tumores originados en el cuerpo ciliar suelen ser mayores y, por ello, es más probable que se asocien con extensión extraocular.<sup>1</sup>

## CONCLUSION

Varios factores pronósticos clínicos y histopatológicos han sido identificados, aunque con diferente significado, en el melanoma ocular. “Estos factores pronósticos en el melanoma ocular están prácticamente relacionados todos ellos con las características del tumor y no con aspectos referidos al huésped o al ambiente (incluyendo las modalidades terapéuticas). Podrían establecerse 2 categorías de factores pronósticos en el melanoma ocular”.<sup>13</sup>

1) Esenciales: localización y tamaño del tumor.

2) Adicionales: configuración del tumor, tipo (morfología) de las células neoplásicas, arquitectura de la microcirculación (patrones vasculares) infiltrado linfocitario asociado y extensión extraescleral. En definitiva, de lo que se trata estudiando “los factores

pronósticos es poder detectar los casos con mayor riesgo de metástasis y, por consiguiente, de muerte por melanoma. Estos pacientes pueden ser candidatos a una terapia adyuvante sistémica (inmunoterapia o quimioterapia); sin embargo, en el momento actual el papel de estos métodos terapéuticos no se ha establecido de manera convincente”.<sup>11</sup>

## RESUMEN

El melanoma ocular es la transformación neoplasia de melanocitos procedentes de la úvea, aunque es un cáncer poco común, “es el tumor maligno primario intraocular más frecuente en adultos y presenta una incidencia elevada de metástasis”.<sup>9</sup> “La investigación de los factores pronósticos del melanoma ocular es importante para el manejo del paciente y para comprender los procesos biológicos que influyen en la capacidad de los tumores para metastatizar hematógicamente”. El pronóstico del melanoma ocular depende principalmente de sus características clínicas e histopatológicas.<sup>5</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. Anónimo: Histopathologic characteristics of uveal melanoma in eyes enucleated from COMS (COLLABORATIVE OCULAR

- MELANOMA STUDY) report nº.6  
Am J Ophthalmol 1998; 125:745-766.
2. Davidorf FH. The melanoma controversy. A comparison of choroidal, cutaneous and iris melanomas. Surv. Ophthalmol 1981;25:373-377.
  3. Donoso LA, Shields JA, Augsburger JJ, Orth DH, Johnson P. Metastatic uveal melanoma: diffuse hepatic metastasis in a patient with concurrent normal serum enzymes and liver scan. Arch Ophthalmol 1985;103:799.
  4. Eskelin S, Pyrhonen S, Summanen P. Screening for metastatic malignant melanoma of the uvea revisited. Cancer 1999;85:1151-1159.
  5. Gamel JW, McLean IW, McCurdy JB. Biologic distinctions between cure and time to death in 2892 patients with intraocular melanoma. Cancer 1993;71:2299.
  6. Gragoudas E, Li W, Goitein M, Lane AM, Munzenrider JE, Egan KM. Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma. Arch Ophthalmol 2002;120:1665-1671.
  7. Gunduz K, Shields JA, Shields CL. Plaque radiotherapy of melanoma predominant ciliary body involvement. Arch Ophthalmol 1999;117:170-177.
  8. Jensen OA. Malignant melanomas of the uvea in Denmark 1943-1952: A clinical, histopathological and prognostic study. Acta Ophthalmol (Suppl) 1993;75:17-78.
  9. Kumar, Cotran, Robbins. Neoplasias (Carcinogenesis: Bases Moleculares del cáncer). En: Patología Humana de Robbins (7ª edición en español). Madrid: Elsevier España SA, 2003; 55: 1437-1439.
  10. McLean IW, Foster WE, Zimmerman LE. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma the Armed Forces Institute of Pathology. Am J Ophthalmol 1983;96:502-509.
  11. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE. Uveal melanoma: Location, size, cell type, an enucleation as risk factors in metastasis. Hum Pathol 1982;13:123.
  12. Rones B, Zimmerman L. The prognosis of primary tumors of the iris treated by iridectomy. Arch Ophthalmol 1958;60:193-205.
  13. Scheidler J, Leinsinger G, Kirsch CM, Scheiffarth OF, Stefani FH, Riedel KG. Immunoinaging of choroidal melanoma: Assessment of its diagnostic accuracy and limitations in 101 cases. Br J Ophthalmol 1992;76:457-460.
  14. 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;101:1894-1899.
  15. Singh AD, Shields CL, Shields JA. Intraocular tumors. En: Gospodarowicz MK et al (eds). Prognostic factors in cancer. UICC. 2ª ed. Nueva Cork: Wiley-Liss, 2001:647-669.