

El melanoma ocular y su tratamiento

Resumen

Los melanomas son neoplasias malignas que derivan de los melanocitos dendríticos que se encuentran en la piel, ojo, epitelio mucoso y leptomeninges. El melanoma ocular es el tumor intraocular primario más común en los adultos y la segunda localización más frecuente para el melanoma primario después de la piel. Estos tumores aparecen con mayor frecuencia en la úvea que en la conjuntiva (35:1). La mayoría son coroideos y su diagnóstico puede ser difícil sobre todo si son de pequeño tamaño. El dato clínico más importante a favor del diagnóstico de melanoma coroideo es el crecimiento documentado de una lesión en sucesivos controles. Existen diversas opciones para su tratamiento y las preferencias han ido cambiando en las últimas décadas.

Resum

Els melanomes són neoplàsies malignes que deriven dels melanòcits dendrítics que es troben a la pell, ull, epiteli mucós i leptomeninges. El melanoma ocular és el tumor intraocular primari més comú en els adults i la segona localització més freqüent per al melanoma primari després de la pell. Aquests tumors apareixen amb major freqüència a l'úvea que a la conjuntiva (35:1). La majoria són coroidals i el seu diagnòstic pot ser difícil sobretot si són de mida petita. La dada clínica més important a favor del diagnòstic de melanoma coroides és el creixement documentat d'una lesió en successius controls. Existeixen diverses opcions per al seu tractament i les preferències han anat canviant en les últimes dècades.

Summary

Melanomas are malignant neoplasm that develop from dendritic melanocytes which are found in the skin, eye, mucosal epithelia and leptomeninges. Ocular melanoma is the most common intraocular malignancy in adults and is the second most likely localisation for primary melanoma after the skin. These tumors occur in the uvea more commonly than in the conjunctiva (35:1). The majority of ocular melanoma are choroidal melanomas and they can be difficult to diagnose, especially when they are small. Documented growth of a lesion is the most important clinical feature favoring the diagnosis of a choroidal melanoma. A number of treatment options are available for ocular melanoma and the preferences have changed in the past decades.

Introducción

El melanoma ocular comparte origen con el cutáneo, los melanocitos de la cresta neural que migran durante el periodo embrionario y representa la segunda localización más frecuente para el melanoma primario. Oftalmológicamente, podemos diferenciar dos localizaciones principales, la conjuntival y la uveal. Y dentro de la uveal, del tracto anterior (iris) y posterior (cuerpo ciliar y coroides). El manejo y pronóstico dependen de su localización, por lo que, se tratarán por separado.

Aproximadamente el 85% de los melanomas oculares se localizan en la úvea y el 4,8% en conjuntiva¹. Con

una incidencia anual media ajustada en función de la edad de 4,3 casos nuevos/millón de habitantes para el uveal² y de 0,2-0,5 casos/millón de habitantes para el conjuntival³. El promedio de edad al diagnóstico es entorno a los 50-60 años, siendo rara su aparición antes de los 20 años, y más frecuente en los caucásicos.

Varios factores se han relacionado con un mayor riesgo de desarrollar melanoma ocular. Entre ellos, pigmentación clara, exposiciones ambientales (luz solar y productos químicos)^{4,5}, melanocitosis ocular, síndrome del nevus displásico⁶, antecedentes personales o familiares de melanoma, número de nevus en piel⁷, etc.

I. Coloma-González¹
J. García-Sánchez²
E. Mengual-Verdú³
JR. Hueso-Abancéns⁴

¹Licenciado en Medicina

²Doctor en Medicina

³Doctor en Medicina, Jefe de sección

⁴Doctor en Medicina

Jefe de servicio Servicio de Oftalmología Hospital Universitario San Juan de Alicante

Correspondencia:

Itziar Coloma González
 Servicio de Oftalmología
 Hospital Universitario
 San Juan de Alicante
 Ctra. N-332 Alicante-
 Valencia s/n
 03550 San Juan, Alicante
 E-mail: icg_ct@yahoo.es

Melanoma conjuntival

El melanoma conjuntival puede desarrollarse a partir de una melanosís adquirida (MPA) (42%), un nevus preexistente (39%) o de novo (16%). La mayoría se localizan en conjuntiva bulbar o limbo pero también pueden aparecer en conjuntiva palpebral, fórnix, carúncula o plica. En los últimos años su incidencia parece haber aumentado en los varones, manteniéndose estable en las mujeres³.

Se suele presentar como un área pigmentada sobreelevada, irregular y unilateral, de color marrón o negrozco con vasos prominentes en su interior. Cualquier lesión pigmentada en conjuntiva tarsal, que invada córnea o muestre cambios clínicos resulta también sospechosa, siendo aconsejable su biopsia.

Puede invadir localmente extendiéndose a sustancia propia, epiesclera y esclera, e incluso intraocularmente. Metastatiza, generalmente, vía linfática a ganglios regionales (18%), sobre todo linfonodos faciales, falleciendo aproximadamente un 8% por melanoma metastático⁸. Presenta una alta tasa de recurrencia local, del 35 -50% a los 10 años, sobre

todo si procede de MPA y la supervivencia media es del 85% a los 5 años y del 70% a los 10 años.

Se consideran factores pronósticos: el grosor de la lesión, la localización, el tipo celular y si existe o no invasión linfática (Tabla 1).

Como opción terapéutica de elección se encuentra la exéresis completa de la lesión y crioterapia de los bordes y la base, con reconstrucción mediante injertos de fornix superior, mucosa bucal o membrana amniótica si el defecto conjuntival resultante es amplio. El empleo de quimioterapia local con mitomicina-C e interferón 2α como medida coadyuvante también está muy extendido. No se aconseja realizar enucleaciones, reservando la exenteración para casos de invasión masiva o local con pronóstico poco favorable. La radioterapia ha resultado poco útil en el tratamiento de este tipo de lesiones^{7,9}. En la Tabla 2 se exponen las distintas opciones terapéuticas en el manejo del melanoma conjuntival.

Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma, se aconseja realizar evaluaciones oftalmológicas y sistémicas periódicas de control cada seis meses aproximadamente.

Melanoma uveal

Constituye la neoplasia maligna intraocular primaria más frecuente en los adultos. La mayoría son asintomáticos presentándose como una tumoración pigmentada (Figura 1), aunque también pueden ser amelanóticos. Por lo general la afectación suele ser unilateral y unifocal. La propagación tumoral tiene lugar principalmente por extensión local y por diseminación vía hematógena dada la ausencia de vasos linfáticos en la úvea. Si se encuentra afectación del

Figura 1.
Melanoma coroideo. Lesión pigmentada sobreelevada en periferia temporal

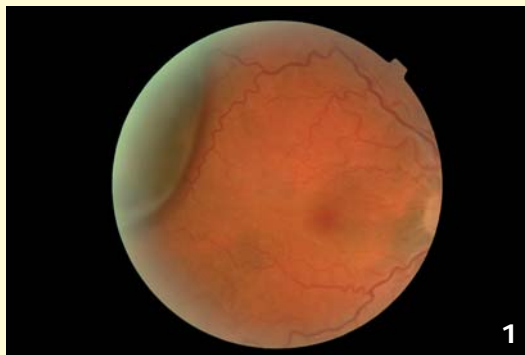


Tabla 1.
Factores pronóstico en el melanoma conjuntival

	Mal pronóstico	Buen pronóstico
Grosor	≥4 mm	≤1 mm
Localización	Conjuntiva palpebral o fornix	Conjuntiva bulbar o limbo
Tipo celular	Mixto	Fusiforme
	Crecimiento pagetoide en MPA	Invasión linfática + -
	Originado en MPA (discutido)	
	Amelanótico	
	Multifocal	

Manejo del melanoma conjuntival

Quirúrgico:

- Resección quirúrgica con crioterapia en doble fila de los márgenes.
- Resecciones amplias: injertos de mucosa autóloga o alogénica.
- No se recomienda la enucleación.
- Exenteración en melanomas invasores masivos y localizaciones de mal pronóstico.

Quimioterápico:

- Mitomicina C tópica.
- Interferón 2α .

Radioterápico:

- No ha demostrado ser de utilidad.

Seguimiento:

- Control varias veces al año

Tabla 2.
Manejo del melanoma conjuntival

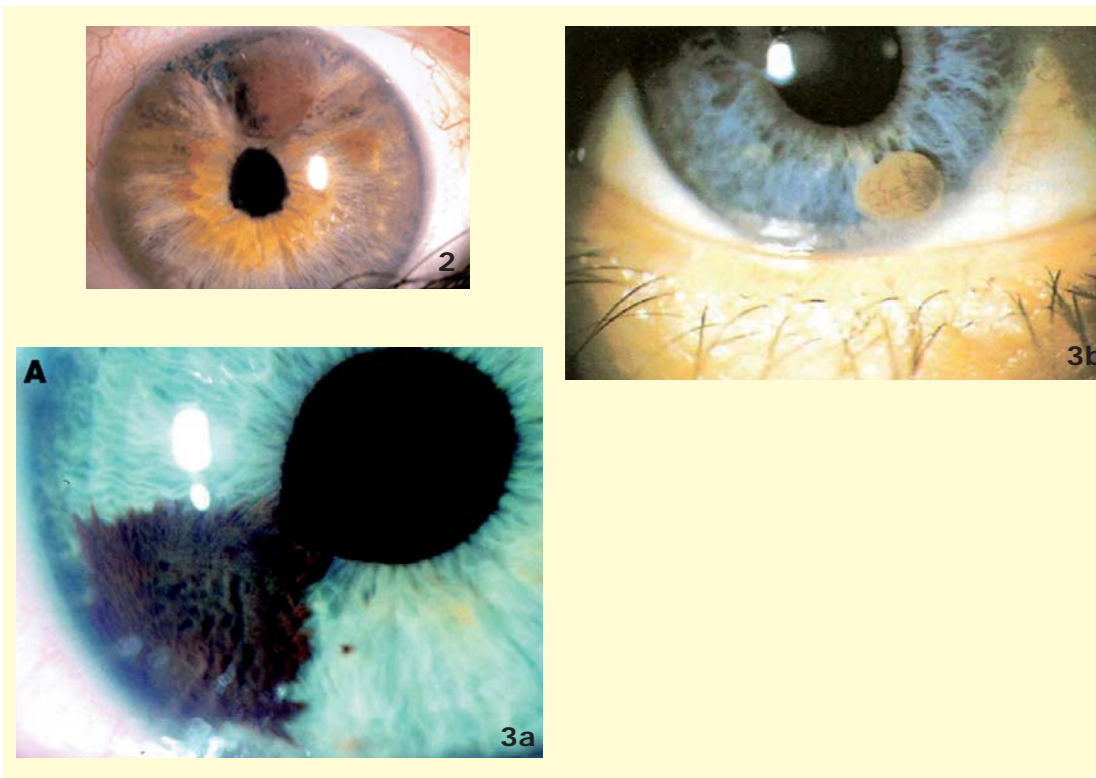


Figura 2.
Melanoma de iris con crecimiento exofítico

Figura 3.
Lesiones pigmentadas del iris benignas
Figura 3a.
Nevus del iris
Figura 3b.
Quiste estromal del iris

ganglio linfático preauricular, submandibular o cervical, es que ha tenido lugar extensión subconjuntival del tumor primario¹⁰.

Tracto uveal anterior: Iris

Es la localización menos frecuente y la de mejor pronóstico por su pequeño tamaño (Figura 3) y lento

crecimiento, además, no suelen metastatizar y se diagnostican pronto¹¹. En general, muestran una tasa de supervivencia a los cinco años superior al 95%¹².

Algunos de los signos que sugieren malignidad en una lesión pigmentada de esta localización son: grosor $\geq 0,5-1$ mm, vasos intralesionales prominentes, no cohesividad y alteración de los tejidos circundantes. Clínicamente pueden manifestarse como hifemas espontáneos de

Tabla 3.
Diagnóstico diferencial del melanoma de iris

Diagnóstico Diferencial:

- Nevus de iris.
- Quiste del epitelio pigmentario de iris.
- Quiste estromal de iris.
- Carcinoma metastático en iris.
- Lesiones iridianas del síndrome iridocorneal endotelial.
- Leiomioma de iris y cuerpo ciliar.
- Meduloepitelioma.
- Xantogranuloma juvenil del iris.
- Otros granulomas inflamatorios.
- Cuerpo extraño intraocular.
- Adenoma o adenocarcinoma del epitelio pigmentario del iris.
- Adenoma o adenocarcinoma del epitelio ciliar.
- Glándula lagrimal ectópica en iris.

Tabla 4.
Opciones terapéuticas y factores pronóstico de muerte por enfermedad metastásica en el melanoma de iris

Opciones de tratamiento estándar	Factores de mal pronóstico vital
- Observación con fotografías seriadas si paciente asintomático con lesión estable.	- Gran tamaño tumoral.
- Resección local (iridectomía o iridociclectomía) si crecimiento progresivo y pronunciado.	- Afectación del cuerpo ciliar.
- Radioterapia en placas para lesiones grandes, difusas, no resecables quirúrgicamente.	- Patrón de crecimiento difuso o en anillo.
- Enucleación.	- Extensión extraescleral.

Figura 4.
Melanoma de coroides con pigmento anaranjado en su superficie y fluido subretiniano

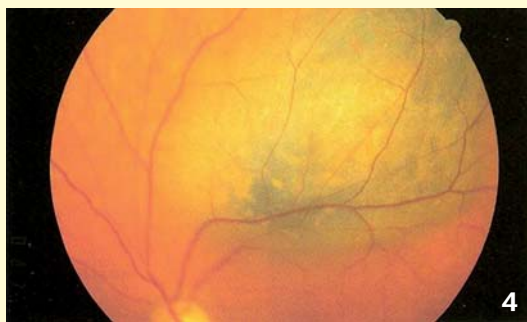
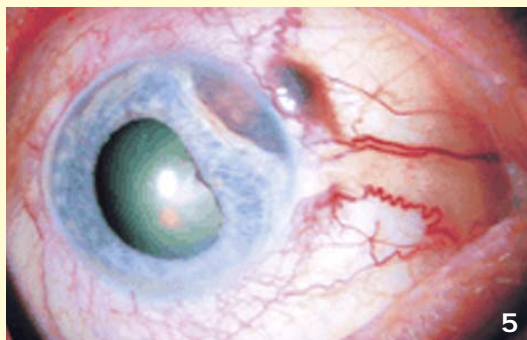


Figura 5.
Melanoma del cuerpo ciliar con extensión extraescleral y vasos centinela epiesclerales



repetición, dispersión pigmentaria con elevación de la presión intraocular monocular por obstrucción de la malla trabecular y alteraciones pupilares como corectopia y ectropion iridis, entre otras.

El diagnóstico biomicroscópico se completa mediante transluminación, gonioscopia y oftalmoscopia indirecta con depresión escleral 360°. También resultan de utilidad para el diagnóstico diferencial (Figura 3a y 3b) la angiofluoresceingrafía, biomicroscopia ultrasónica o ecografía convencional y la biopsia (PAAF o incisional). En la Tabla 3 se enumeran las principales lesiones con las que debemos realizar el diagnóstico diferencial ante toda lesión pigmentada localizada en el iris.

En cuanto al manejo, se aconseja mantener bajo observación aquellas lesiones sospechosas, sobre todo si son pequeñas, mientras no muestren crecimiento ya que no se ha demostrado que la excisión precoz mejore el pronóstico de vida¹³. En caso de precisar tratamiento, se considera como primera opción la iridectomía o iridociclectomía. La radioterapia (braquiterapia y/o irradiación externa) se emplea para aquellas lesiones no resecables y la enucleación se reserva para la afectación difusa del iris, de $\geq 50\%$ de su superficie o del ángulo, extensión extraescleral o

Diagnóstico Diferencial del melanoma de coroides y cuerpo ciliar

- Nevus coroideo y melanocitoma del nervio óptico.
- Carcinoma metastático a coroides o cuerpo ciliar.
- Lesión disciforme.
- Hematoma subretiniano o subepitelio-pigmentario.
- Hematoma supracoroideo localizado.
- Hemangioma coroideo circunscrito.
- Escleritis posterior nodular.
- Osteoma coroideo.
- Hiperтроfia del epitelio pigmentario congénita.
- Hiperplasia reactiva del epitelio pigmentario de la retina.
- Síndrome de proliferación melanocítica uveal bilateral difusa asociada a carcinoma sistémico.
- Gliosis masiva de la retina.
- Melanocitosis ocular.

Tabla 5.
Diagnóstico diferencial del melanoma de coroides y cuerpo ciliar



Figura 6.
Lesiones pigmentadas de coroides benignas
Figura 6a.
Nevus coroideo en área macular
Figura 6b.
Melanocitoma del nervio óptico

Figura 7.
Escleritis posterior, lesión que puede simular un melanoma coroideo



Figura 8.
Hallazgos angiográficos en el melanoma de coroides.
Llenado de los vasos tumorales y retinianos

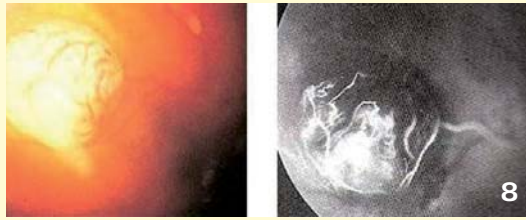


Figura 9.
Radioterapia en placas.
Regresión tumoral tras tratamiento combinado, placa y TTT



extraocular, glaucoma intratable y ojo ciego doloroso. En la Tabla 4 se resumen las principales opciones terapéuticas y factores pronóstico de muerte por enfermedad metastásica en el melanoma de iris.

También deben realizarse controles oftalmológicos y sistémicos cada 6 meses durante los 3-5 primeros años y luego anualmente de por vida.

Tracto uveal posterior: Cuerpo Ciliar y Coroides

La localización más frecuente de los melanomas es la coroides (Figura 4) y la de pronóstico más precario la del cuerpo ciliar (Figura 5). La tasa de mortalidad a cinco años por metástasis de melanoma del cuerpo ciliar o corioideo es aproximadamente del 30%, en comparación con el 2-3% que presenta el melanoma de iris¹⁴.

Suelen ser asintomáticos pero deben tenerse en cuenta como parte del diagnóstico diferencial ante glaucomas pigmentarios unilaterales y uveítis crónicas (cuerpo ciliar) o desprendimientos de retina no regmatógenos y hemovítreas extensas. Pueden presentarse con alteraciones de la visión, dolor y/o

vasos centinela episclerales. En la Tabla 5 se recogen las principales lesiones a considerar en el diagnóstico diferencial (Figura 6a, 6b y 7).

Para corroborar el diagnóstico biomicroscópico y oftalmoscópico resulta de utilidad la ecografía, tanto el modo A como el B. En modo A, puede apreciarse el típico ángulo kappa y reflectividad interna baja con fluctuaciones en la altura de alguno de los ecos intralesionales coincidentes con el pulso que representan la presencia de vasos intratumorales nutridos por los vasos corioideos o ciliares posteriores. Si la lesión ya ha traspasado la membrana de Bruch, este patrón se modifica mostrando una amplitud alta a nivel de la cabeza mientras que la base mantiene una baja amplitud. En modo B, la lesión muestra sonolucencia interna con algún brillo en capas internas o la característica forma de champiñón si han roto la membrana de Bruch⁶. En la angiofluoresceingrafía podemos ver la doble circulación o la fuga intralesional con cúmulo tardío en el epitelio pigmentario de la retina (Figura 8).

Para valorar la extensión extraescleral resulta más específica la RNM que el TAC. Y, aunque el 98% no tienen extensión al diagnóstico¹⁵, es recomendable realizar una exploración general basal con exploración física completa, hemograma, marcadores hepáticos y TAC/RNM/US abdominal que se repetirá periódicamente una vez confirmado el diagnóstico.

La enucleación sigue siendo la terapia de elección para la mayoría de los melanomas grandes (>15mm), que invaden nervio óptico o producen glaucomas graves. La radioterapia (braquiterapia/haz externo con partículas activadas) (Figura 9) ha mostrado tasas de supervivencia a los 5 años comparables a la enucleación en tumores medianos (10-15mm) y pequeños (<10mm) siendo una buena alternativa que permite conservar el ojo y la visión^{16,17}. Los resultados iniciales del COMS (The Collaborative Ocular Melanoma Study) han mostrado que entre los pacientes tratados con braquiterapia con I¹²⁵, un 85% conservó el ojo durante 5 o más años y un 37% tuvo agudeza visual mejor de 20/200 en el ojo irradiado cinco años después del tratamiento¹⁸. El I¹²⁵ es el isótopo con uso más extendido por presentar buena penetración de los tejidos, fácil acceso y menor riesgo para otras estructuras oculares y el personal médico¹⁹.

Otras posibilidades son la observación cuando el diagnóstico diferencial entre nevus y melanoma resulta difícil; la fotocoagulación, la termoterapia transpupilar (TTT), la resección quirúrgica, la exenteración, si existe extensión extraescleral masiva u orbitaria y la quimioterapia si nos encontramos ante enfermedad metastásica. Y ya de menor relevancia encontramos la hipertermia, la terapia fotodinámica (FDT) y la crioterapia.

Coroides:	Cuerpo Ciliar:
<ul style="list-style-type: none"> - Observación en lesiones pequeñas estables, sin crecimiento documentado, diagnóstico incierto y pacientes con estado general pobre. - Enucleación. - Radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> - En placas (I^{125}, Ru^{106}, Pa^{103}). - Con haz externo por partículas cargadas. - Radiocirugía con bisturí por rayo gamma. - Resección microquirúrgica: <ul style="list-style-type: none"> - Externa trans-escleral, - Endoresección trans-vitreal - Termoterapia transpupilar / fotocoagulación. - Terapia fotodinámica. - Crioterapia. - Hipertermia. - Exenteración. - Quimioterapia en enfermedad metastásica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> - En placas (I^{125}, Ru^{106}, Pa^{103}). - Con haz externo inducido por partículas cargadas - Resección local del tumor. - Enucleación.

Tabla 6.
Opciones terapéuticas para el melanoma de coroides y cuerpo ciliar

Factores Predictores	
Crecimiento	Metástasis
Fluido subretiniano (presente)	Síntomas visuales (presente)
Pigmento anaranjado (presente)	Margen posterior (en contacto con disco óptico)
Síntomas visuales (presente)	Crecimiento (presente)
Margen posterior (en contacto con disco óptico)	Grosor (> 1 mm)
Grosor (> 1 mm)	

Tabla 7.
Factores predictores de crecimiento y metástasis en tumores coroides melanocíticos de pequeño tamaño

*Entre paréntesis puntualización del dato que se considera como predictor.

Con frecuencia, el manejo terapéutico conlleva combinación de varias técnicas como por ejemplo braquiterapia con I^{125} junto a TTT^{20,21}. En la Tabla 6 se enumeran todas las opciones terapéuticas posibles.

Nevus versus pequeño melanoma corioideo

El diagnóstico diferencial entre nevus y melanoma no siempre está tan claro pero es de gran importancia dado el riesgo de enfermedad metastásica.

Se considera que el crecimiento es el principal factor de riesgo de metástasis en este tipo de lesiones^{22,23} pues nos indica actividad mitótica. Por ello, se han buscado indicadores de riesgo de crecimiento que

nos permitan anticiparnos al mismo determinando el potencial maligno de la lesión de manera precoz (Tabla 7). Shields y colaboradores observaron que el 50% de las lesiones que presentaban al diagnóstico 2 o más de estos factores mostraban crecimiento a los 5 años²⁴, es decir, representaban en realidad un melanoma corioideo de pequeño tamaño. Desde su punto de vista, el tratamiento de este tipo de lesiones es recomendable con el fin de prevenir la enfermedad metastásica pero este punto es todavía tema de controversia por las implicaciones que conlleva.

Bibliografía

1. Chang AE, Kernell LH, Menck HR. The national cancer data base report on cutaneous and noncutaneous

- melanoma: a summary of 84836 cases from the past decade. *Cancer* 1998;83:1664-78.
2. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110:956-61.
 3. Yu G, Hu D, McCormick S, et al. Conjunctival melanoma: is it increasing in the United States? *Am J Ophthalmol* 2003;135:800-6.
 4. Li W, Judge H, Gragoudas ES, et al. Patterns of tumor initiation in choroidal melanoma. *Cancer Rev* 2000; 60:3757-60.
 5. Moy CS. Evidence for the role of sunlight exposure in the etiology of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2001;119:430-1.
 6. Augsburger JJ, Damato BE, Bornfeld N. Uveal Melanoma. In: Yanoff M, Duker JS, (ed.): *Ophthalmology*. Mosby, St. Louis, MO;2004;1052-63.
 7. Char DH. Ocular melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83:253-74.
 8. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, et al. Conjunctival melanoma. Risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1497-507.
 9. Farber M, Schutzer P, Mihm MC. Pigmented lesions of the conjunctiva. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:971-8.
 10. Dithmar S, Diaz CE, Grossniklaus HE. Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. *Retina* 2000; 20:76-9.
 11. Yap-Veloso MI, Simmons RB, Simmons RJ. Iris melanomas: diagnosis and management. *Int Ophthalmol Clin* 1997;37:87-100.
 12. Melanoma intraocular (relative al ojo) (PDQ®): Tratamiento Profesional de Salud. Available at: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/melanomaintraocular/healthprofessional>. Accessed October 26, 2006.
 13. Harbour JW, Augsberger JJ, Eagle RC. Initial management and follow up of melanocytic iris tumor. *Ophthalmology* 1995;102:1987-93.
 14. Shields JA, Shields CL. Introduction to melanocytic tumors of the uvea. In: Shields JA, Shields CL, (ed). *Intraocular Tumors: A text and Atlas*. Philadelphia, PA: Saunders,1992;45-59.
 15. Rankin SJA, Johnston PB. Metastatic disease from untreated choroidal and ciliary body melanomas. *Int Ophthalmol* 1991;15:75-8.
 16. Shields CL, Shields JA, Gündüz K, et al. Radiation therapy for uveal malignant melanoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998;29:397-409.
 17. Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1997;42:215-32.
 18. Diener-West M, Earle JD, Fine SL, et al. The COMS randomized trial of iodine 125 brachithery for choroidal melanoma, III: Initial mortality findings. COMS Report No18. *Arch Ophthalmol* 2001;119:969-82.
 19. Earle J, Kline RW, Robertson DM. Selection of iodine 125 for the Collaborative Ocular Melanoma Study. *Arch Ophthalmol* 1987;105:763-4.
 20. Shields CL, Cater J, Shields JA. Combined plaque radiotherapy and transpupillary thermotherapy for choroidal melanoma: Tumor control and treatment complications in 270 consecutive patients. *Arch Ophthalmol* 2002;102:933-40.
 21. Caminal JM, Arias JI, Rubio-Caso M, et al. Tratamientos conservadores en el melanoma de úvea: indicaciones y resultados de la radioterapia con placas de yodo 125. *Annals d'Oftalmología* 2006;14:138-51.
 22. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No5. *Arch Ophthalmol* 1997;115:1537-44.
 23. Shields CL, Cater J, Shields JA, et al. Combination of clinical factors predictive of growth of small choroidal melanocytic tumors. *Arch Ophthalmol* 2000;118:360-4.
 24. Shields CL, Demirci H, Materin MA, et al. Clinical factors in the identification of small choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol* 2004;39:351-7.