

# Pronóstico de las alteraciones citogenéticas y la mutación del gen *SF3B1* en el melanoma uveal

## Prognosis of cytogenetic alterations and *SF3B1* gene mutation in uveal melanoma

C. Bastons-Compta<sup>1</sup>, D. Lorenzo Parra<sup>1</sup>, M. Varela Rodríguez<sup>3</sup>, R. Ramos Martín<sup>2</sup>, M. Gomà Gallego<sup>3</sup>, MJ Paúles Villar<sup>3</sup>, JM. Piulats Rodríguez<sup>4</sup>, C. Gutiérrez Miguélez<sup>5</sup>, À. Fabra Fres<sup>2</sup>, JM. Caminal Mitjana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oftalmología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. <sup>2</sup>Programa de Mecanismos Moleculares y Terapia Experimental en Oncología (Oncobell). Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. <sup>3</sup>Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. <sup>4</sup>Oncología Médica. Hospital Duran i Reynals, Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. <sup>5</sup>Oncología Radioterápica. Hospital Duran i Reynals, Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

### Correspondencia:

Clara Bastons Compta

E-mail: [clarabastons@gmail.com](mailto:clarabastons@gmail.com)

### Resumen

El perfil genético de los melanomas uveales tiene un impacto directo en el pronóstico de los pacientes, ya que condiciona el riesgo de desarrollo de metástasis a distancia.

El presente estudio citogenético de 129 muestras tumorales demuestra que la monosomía del cromosoma 3 (CR -3) y la amplificación del cromosoma 8 (CR +8q) aumentan el riesgo de metástasis a distancia, especialmente en combinación. En estos subgrupos de pacientes, la mutación del gen *SF3B1* les confiere un mejor pronóstico, ya que se asocia a un menor riesgo de metástasis, y a una detección más tardía.

El estudio del perfil genético de los tumores es útil para establecer el riesgo metastásico de cada paciente, para que, en la práctica clínica, se tomen decisiones terapéuticas y de seguimiento individualizadas a cada paciente. Los avances en la citogenética tumoral también pueden ayudar al desarrollo de nuevas terapias específicas para el melanoma uveal.

**Palabras clave:** Melanoma uveal. Perfil genético. *BAP 1*. *SF3B1*.

### Resum

El perfil genètic dels melanomes uveals té un impacte directe en el pronòstic dels pacients, ja que condiciona el risc de desenvolupament de metàstasis a distància.

El present estudi citogenètic de 129 mostres tumorals demostra que la monosomia del cromosoma 3 (CR-3) i l'amplificació del cromosoma 8 (CR +8q) augmenten el risc de metàstasis a distància, especialment si es presenten en combinació. En aquests subgrups de pacients, la mutació del gen *SF3B1* els confereix un millor pronòstic, ja que s'associa a un menor risc de metàstasis, i a una detecció més tardana.

L'estudi del perfil genètic dels tumors és útil per establir el risc metastàtic de cada pacient, per, a la pràctica clínica, prendre decisions terapèutiques i de seguiment més individualitzades. Els progressos en la citogenètica tumoral també poden ajudar al desenvolupament de noves teràpies específiques pel melanoma uveal.

**Paraules clau:** Melanoma uveal. Perfil genètic. *BAP 1*. *SF3B1*.

### Abstract

The genetic profile of uveal melanomas has an impact on patient's prognosis, as it determines the risk of dissemination to distant metastases.

The present cytogenetic study of 129 tumor samples demonstrates that chromosome 3 monosomy (CR -3) and chromosome 8 amplification (CR +8q) confer an increased risk of metastasis, especially were they present in combination. In these subgroups of patients, the *SF3B1* gene mutation confers a better prognosis, as it has been associated with a lower risk of metastases, and a late detection of them.

The study of the genetic profile of tumors is useful to establish the metastatic risk of every patient. In the clinical practice it helps to individualize therapeutic and follow-up decisions. Advances in tumor cytogenetic may also help in the development of new specific therapies for uveal melanoma.

**Key words:** Uveal melanoma. Genetic profile. *BAP 1*. *SF3B1*.

Premio a la mejor comunicación oral otorgado en el 52<sup>o</sup> Congreso de la Societat Catalana de Oftalmologia.

## Introducción

El pronóstico del melanoma uveal está condicionado por el desarrollo de metástasis a distancia, que producen una reducción drástica de la supervivencia de los pacientes<sup>1</sup>. Hasta un 50% de los casos acabarán desarrollando metástasis, sobre todo en los primeros 5 años después del diagnóstico inicial<sup>2,3</sup>. El 90% de las metástasis del melanoma uveal se producen en el hígado; otros sitios menos comunes son los pulmones, huesos, tejido subcutáneo, y nódulos linfáticos<sup>4</sup>.

El desarrollo de metástasis viene condicionado en parte por las características genéticas de los melanomas, ya que condicionan el comportamiento tumoral tanto a nivel histológico como clínico<sup>2</sup>. Uno de los primeros pasos que inicia el crecimiento neoplásico de los melanocitos es la mutación de la vía GαQ/11, que genera una activación permanente de la misma estimulando la transcripción de genes pro-proliferativos y antiapoptóticos. A partir de aquí, los melanomas uveales pueden acumular otras mutaciones secundarias, siendo las más estudiadas las que se encuentran en los genes *EIF1AX*, *SF3B1* y *BAP1*<sup>2</sup>. Las alteraciones cromosómicas más importantes son las que afectan a los cromosomas 3, 6 y 8.

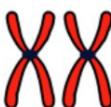
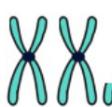
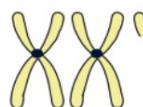
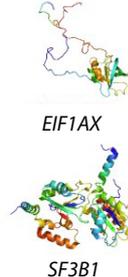
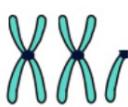
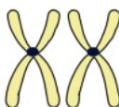
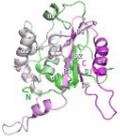
En la literatura se han descrito combinaciones de expresión de genes asociados a un riesgo de metástasis bajo o intermedio (clase 1), y combinaciones con un alto riesgo de metástasis (clase 2).

La clase 1 incluye los melanomas con expresión génica de melanocitos diferenciados. Todos presentan disomía del cromosoma 3 (CR 3), y pueden tener amplificación del cromosoma 6p (CR 6p), normalidad o amplificaciones parciales del cromosoma 8 (CR 8), y mutaciones en los genes *EIF1AX* y *SF3B1*. En cambio, la clase 2 incluye melanomas con un perfil de expresión génica tipo célula madre. Todos presentan monosomía del cromosoma 3 (CR 3) -asociado a mutación del gen *BAP1*, y pueden tener amplificación del cromosoma 8<sup>2,3,5,6</sup> (Figura 1).

Este artículo se centra en estudiar la prevalencia y el riesgo metastásico de la delección del cromosoma 3, la amplificación del cromosoma 8 y la mutación del gen *SF3B1* en el melanoma uveal.

## Material y método

Se trata de un estudio observacional prospectivo que incluye el análisis citogenético de 129 pacientes consecutivos diagnosticados de melanoma uveal de los que se obtuvo muestra biológica entre el 2010 y el 2020 en el Hospital Universitario de Bellvitge (centro de referencia nacional en oncología ocular, CSUR). El estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Se ha obtenido consentimiento informado de todos los pacientes y la confidencialidad de sus datos ha sido protegida de acuerdo con la legislación nacional. El estudio ha

Clase	Aberraciones cromosómicas			Mutaciones	Perfil genético
1	 Disomía CR 3	 CR 8 normal o amplificación parcial CR 8q	 Amplificación CR 6p	 <i>EIF1AX</i> <i>SF3B1</i>	 Melanocitos diferenciados
2	 Monosomía CR 3	 Amplificación CR 8q	 CR 6	 <i>BAP1</i>	 Melanocitos no diferenciados

**Figura 1.** Esquema de las generalidades en los biomarcadores pronósticos genéticos en el melanoma de coroides primario. Los melanomas se clasifican en clase 1 y 2 según sus aberraciones cromosómicas, mutaciones secundarias y perfil de expresión de genes, que determina su riesgo de metástasis<sup>7</sup>.

sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge.

## Pacientes

Los datos demográficos y clínicos recogidos en todos los pacientes han sido la edad, el diagnóstico, género, ojo afectado y los antecedentes médicos oncológicos. Todos los casos se han evaluado siguiendo un protocolo estándar que incluye medición de agudeza visual (sistema decimal y ETDRS), examen oftalmológico completo, retinografías, tomografía de coherencia óptica y ecografías (modo A y B). Con este protocolo se ha definido la localización de la tumoración, el tamaño (diámetro basal longitudinal, transversal y altura), y sus características (coloración, presencia de drusas, pigmento naranja, rotura de la membrana de Bruch, presencia de necrosis, invasión extraescleral, presencia de ángulo kappa, etc.), con el fin de establecer el plan de tratamiento. Además, se ha realizado un examen médico completo anual a todos los pacientes (con exploración física, radiografía de tórax, analítica general y ecografía de abdomen) para la detección de enfermedades concomitantes y metástasis.

## Estudio genético

Las muestras de melanoma uveal han sido obtenidas mediante resección tumoral, enucleación o biopsia de la lesión. La detección de ganancias y pérdidas cromosómicas del cromosoma 3 y 8 se ha realizado mediante MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples), según las instrucciones de uso del fabricante (MRC Holanda, Amsterdam, Países Bajos). Las muestras han sido analizadas mediante el "SALSA MLPA Kit P027-B1 Uveal Melanoma" (MRC-Holanda) y el programa de análisis Coffalyser.net MLPA DAT V8 (MRC-Holanda). La detección de la mutación del gen *SF3B1* se ha realizado mediante pirosecuenciación, y el análisis de secuencias se ha obtenido mediante la plataforma analítica PyroMark I24 (Qiagen, Milan, Italia).

## Análisis estadístico

En primer lugar, se ha realizado una estadística descriptiva de los pacientes incluidos en el estudio. El análisis de los datos genéticos se ha dirigido a estudiar la relación entre las variaciones genéticas tumorales y la presencia de metástasis, que se ha establecido mediante la prueba de chi cuadrado. La probabilidad acumulativa

de metástasis se ha realizado mediante la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier para cada perfil genético, y las diferencias entre las curvas se han comparado con la prueba de *log-rank*. Se ha considerado estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Población del estudio

En el total de 129 muestras se ha analizado la delección del cromosoma 3 y la mutación del gen *SF3B1*, y en 119 se ha analizado la amplificación del cromosoma 8. Las características clínicas de los 129 pacientes y las características de los melanomas uveales incluidos en el estudio se resumen en la Tabla 1. El promedio de seguimiento de los pacientes ha sido de 50 meses, y el tiempo máximo de seguimiento, de 210 meses.

Los resultados del análisis de las características genéticas estudiadas se resumen en la Tabla 2.

### Correlación entre las alteraciones en los CR 3 y 8 y la presencia de enfermedad metastásica

De las 119 muestras estudiadas, el 68% presentan alguna alteración en los CR 3 y/o 8 (Tabla 3). La más frecuente es la alteración conjunta de CR -3+8q (32% de los casos), seguida de la alteración única del CR -3 (22%).

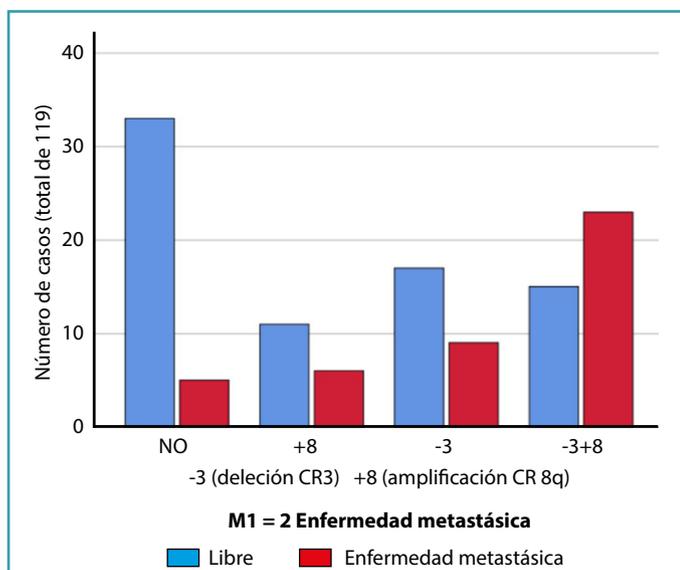
El gráfico de barras (Figura 2) muestra que la proporción de pacientes con enfermedad metastásica aumenta con la presencia de alteraciones cromosómicas: 13% en aquellos que no presentan alteraciones, alrededor de 30% en los que presentan delección del CR 3 o amplificación del CR8q, y 60% en los que presentan

Datos clínicos	Recuento (n=129)
Edad media	62 años
Género (%)	
Hombres	77 (59,7%)
Mujeres	52 (40,3%)
Enfermedad metastásica (%)	
Libre	81 (62,8%)
Presente	48 (37,2%)
Tamaño medio	
Diámetro máximo: 16,6 mm	
Grosor: 9,7 mm	

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes y características de los melanomas uveales incluidos en el estudio.

Datos genéticos	
Cromosoma 3 (n=129)	
No delección (%)	57 (44,2%)
Delección (%)	72 (55,8%)
Cromosoma 8 (n=119)	
No amplificación 8q (%)	64 (49,6%)
Amplificación 8q (%)	55 (42,6%)
Valores perdidos	10 (7,8%)
Cromosoma 3 y 8 (n=119)	
No alterados	38 (32%)
Sólo delección CR 3	26 (22%)
Sólo amplificación CR 8q	17 (14%)
Delección CR 3 y amplificación CR 8q	38 (32%)
Mutación SF3B1 (n=129)	
No presente (%)	105 (81,4%)
Mutado (%)	24 (18,6%)

**Tabla 2.** Recuento y porcentaje de tumores con cada característica genética estudiada.



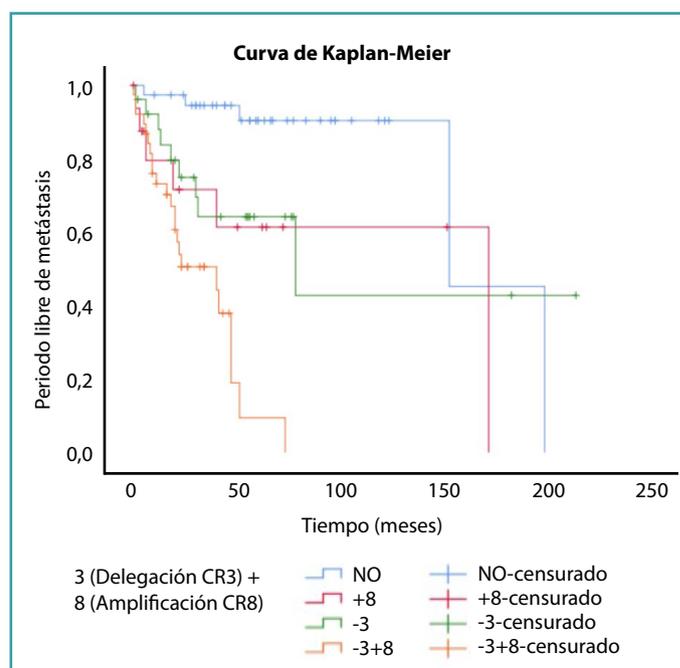
**Figura 2.** Gráfico de barras que muestra el número de pacientes libres o no de enfermedad metastásica en función de la presencia de delección del cromosoma 3 (-3) y/o amplificación del cromosoma 8 (+8q).

la combinación de CR -3+8q. Estas diferencias de proporciones entre grupos han sido estadísticamente significativas (chi cuadrado,  $p < 0,000$ ).

La estimación de Kaplan-Meier (Figura 3) también muestra un aumento de riesgo de enfermedad metastásica en los melanomas CR -3 y +8q, siendo más acusada en los CR -3+8q. La media del periodo libre de metástasis ha sido de 162,1 meses (125,8-198,5,

Estado del CR 3 y 8	Total	Enfermedad metastásica (%)
No alterados	38 (31,9%)	5 (13,2%)
+8q	17 (14,3%)	6 (35,3%)
-3	26 (21,8%)	9 (34,6%)
-3+8q	38 (31,9%)	23 (60,5%)
<b>Global</b>	<b>119</b>	<b>43 (36,1%)</b>

**Tabla 3.** Proporción de metástasis para cada alteración en los cromosomas 3 y 8 (-3, +8q, -3+8q).



**Figura 3.** Curva de Kaplan-Meier del periodo libre de enfermedad al largo del tiempo de los pacientes en función del estado del cromosoma 3 y 8 (sin alteración, CR -3, CR +8q, y CR -3+8q).

IC 95%) en los pacientes sin alteraciones cromosómicas, de 115,2 meses (59,9-170,5, IC 95%) en los CR -3, de 112,2 meses (66-158,5, IC 95%) en los CR +8q, y 32,9 meses (24,6-41,1, IC 95%) en los CR -3+8q. Las diferencias entre las curvas son estadísticamente significativas (test de *Log Rank*,  $p < 0,000$ ). El riesgo de desarrollar enfermedad metastásica a los 2 y 5 años del diagnóstico es de aproximadamente <5% y 10% en los pacientes sin alteraciones cromosómicas, 20% y 35% en los pacientes con CR -3 o CR +8q, y 50% y 90% en los pacientes CR -3+8q.

### Correlación entre la mutación *SF3B1*, la alteración en el CR 3, y la presencia de enfermedad metastásica

De las 129 muestras estudiadas, 18,6% (n = 24) han presentado una mutación en el codón 625 (R625X) del gen *SF3B1*. En el grupo de pacientes con disomía del CR 3, los pacientes con mutación del *SF3B1* han presentado más proporción de enfermedad metastásica (un 28,6%) que pacientes sin mutación del gen *SF3B1* (wild type, WT). (16,3%). En cambio, en los pacientes con monosomía del CR 3, el porcentaje de metástasis ha sido mayor en los WT (54,8%) que en los de la mutación *SF3B1* (30%) (Tabla 4 y Figura 4). Estas diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas (chi cuadrado,  $p < 0,001$ ).

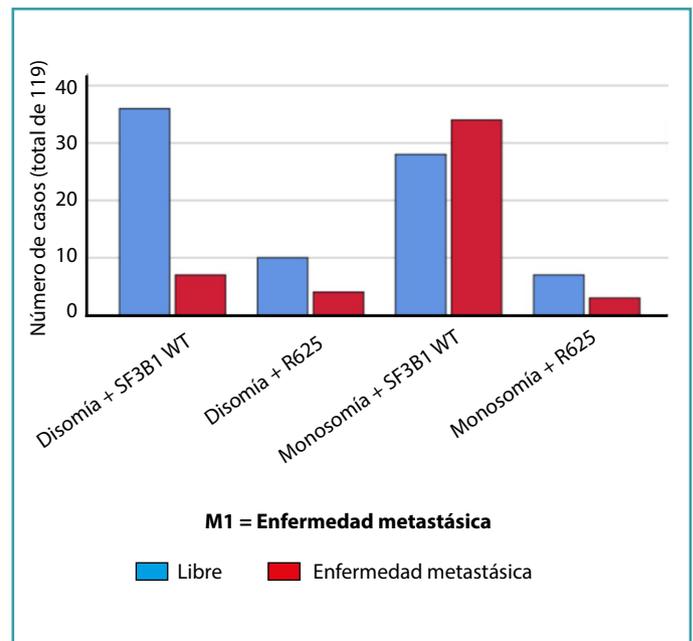
La estimación de Kaplan-Meier (Figura 5) manifiesta un aumento del riesgo de enfermedad metastásica mayor y más precoz en los pacientes con CR -3 y gen *SF3B1* WT en comparación con el resto de los grupos, que mantienen supervivencias libres de enfermedad metastásica por encima del 40% hasta los 12 años del diagnóstico.

En los tumores con disomía del CR 3 (clase I), las medias de supervivencia de WT respecto los mutados han sido, respectivamente, 142,4 (120,9-164, IC 95%) vs. 158,3 meses (111,6-204,9, IC 95%). Hay que destacar que a los 3 años del diagnóstico los mutados han desarrollado más porcentaje de metástasis que los WT (25% vs 10%), y a partir de los 10 años los dos grupos han desarrollado enfermedad metastásica.

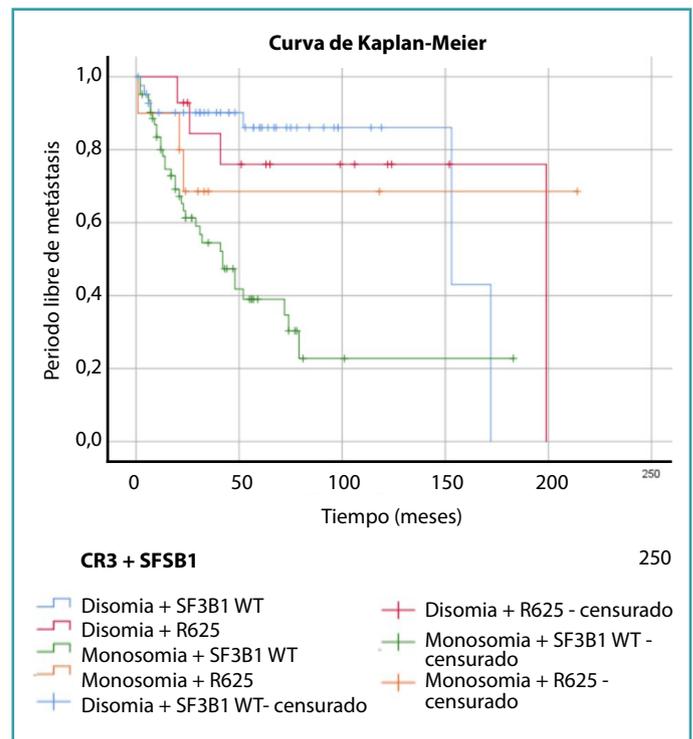
En los tumores con monosomía del CR 3 (clase II), las medias de supervivencia han sido de 68,1 meses (45,2-90,9, IC 95%) en los WT y 151,6 (92,6-210,5, IC 95%) en los mutados. Estas diferencias son estadísticamente significativas (test de *Log Rank*,  $p < 0,000$ ).

Estado del CR3 y el gen <i>SF3B1</i>	Total	Enfermedad metastásica (%)
Disomía y <i>SF3B1</i> WT	43 (33,3%)	7 (16,3%)
Disomía y <i>SF3B1</i> mutado	14 (10,9%)	4 (28,6%)
Monosomía y <i>SF3B1</i> WT	62 (48%)	34 (54,8%)
Monosomía y <i>SF3B1</i> mutado	10 (7,8%)	3 (30%)
<b>Global</b>	<b>129</b>	<b>48 (37,2%)</b>

**Tabla 4.** Recuento de melanomas según el estado del cromosoma 3 (disomía o monosomía) y el gen *SF3B1* (wild type (WT) o mutado), y la frecuencia de enfermedad metastásica en cada grupo.



**Figura 4.** Gráfico de barras que resume el número de pacientes libres o no de enfermedad metastásica en función de la disomía o monosomía del cromosoma 3, y el estado del gen *SF3B1* (wild type [WT] o mutado [R625]).



**Figura 5.** Curva de Kaplan-Meier que compara la supervivencia libre de enfermedad al largo del tiempo de los pacientes en función del estado del cromosoma 3 (delección o no) y el estado del gen *SF3B1* (wild type (WT) o mutación en el codón 625).

El riesgo de desarrollar enfermedad metastásica a los 2 y 5 años del diagnóstico ha sido de 30% en los CR -3 con la mutación en *SF3B1*, y 40% y 60% en los pacientes con CR -3 y *SF3B1* WT.

### Correlación entre la mutación *SF3B1*, la alteración en el CR 8, y la presencia de enfermedad metastásica

De las 119 muestras estudiadas, 18,5% (n = 22) han presentado mutación en el codón 625 (R625X) del gen *SF3B1* (Tabla 4). En los pacientes sin amplificación del CR 8, el porcentaje de metástasis ha sido similar en los *SF3B1* WT y mutado (21,8% y 22,2%, respectivamente). En cambio, en los pacientes con amplificación del CR 8, el porcentaje de enfermedad metastásica ha sido mayor en los *SF3B1* WT (57,1%) que los *SF3B1* mutado (38,5%) (Tabla 5 y Figura 6). Estas diferencias han sido estadísticamente significativas (prueba chi cuadrado, p <0,003).

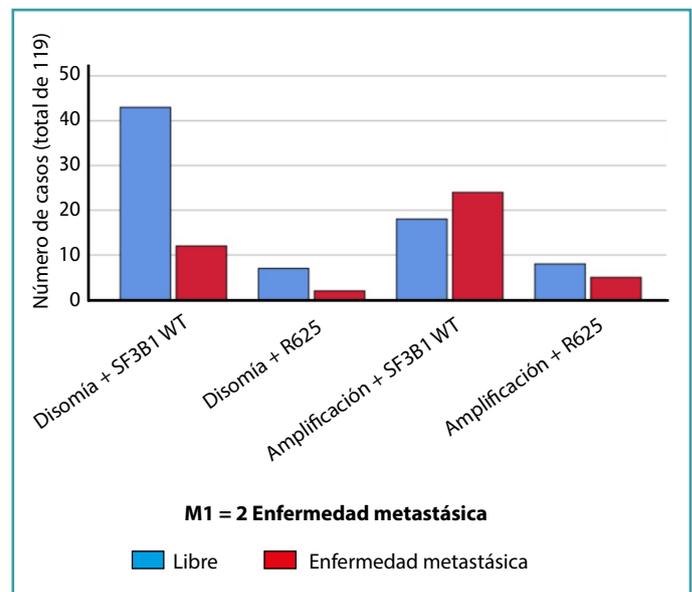
La estimación de Kaplan-Meier (Figura 7) presenta dos grupos de riesgo de enfermedad metastásica en función del estado del cromosoma 8: a los 2 y 5 años del diagnóstico el porcentaje de enfermedad metastásica es de 10% y 15% aprox. en los CR 8, y 30% y >45% en los CR+8q. Considerando estos dos grupos por separado, los tumores con el gen *SF3B1* WT presentan más riesgo de metástasis precoces que los pacientes con la mutación. Estas diferencias son estadísticamente significativas (test de *Log Rank*, p <0,000).

En los melanomas sin amplificación del cromosoma 8, la media de supervivencia libre de enfermedad ha sido de 130,1 meses (104,2-156, IC 95%) en los *SF3B1* WT vs. 180,7 meses (133-228,3, IC 95%) en los mutados. El aumento de riesgo de metástasis en los WT se hace evidente sobre todo a partir de los 5 años del diagnóstico: 30% en los WT respecto 15% en los mutados.

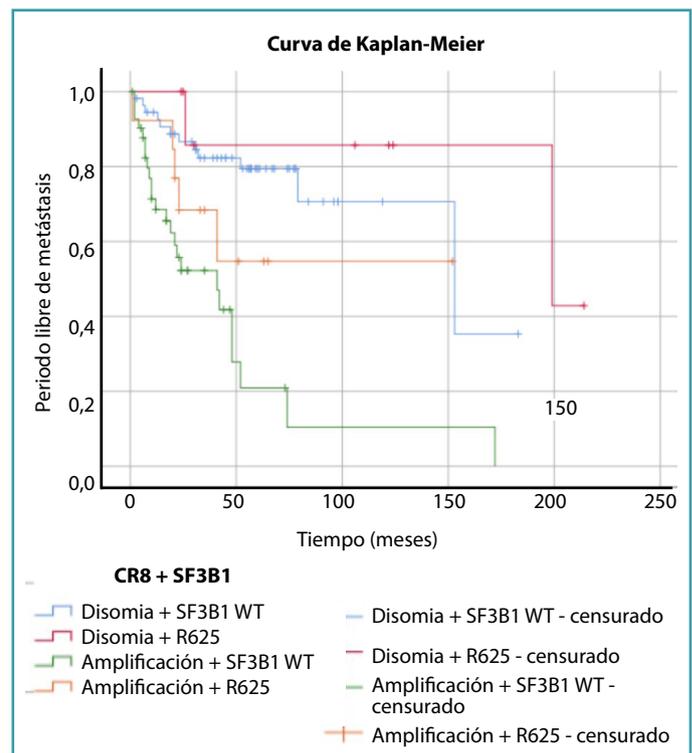
En los pacientes con amplificación del 8q, la media de supervi-

Estado del CR8 y el gen <i>SF3B1</i>	Total	Enfermedad metastásica (%)
Disomía y <i>SF3B1</i> WT	55 (46,2%)	12 (21,8%)
Disomía y <i>SF3B1</i> mutado	9 (75,6%)	2 (22,2%)
Amplificación 8q y <i>SF3B1</i> WT	42 (35,3%)	24 (57,1%)
Amplificación 8q y <i>SF3B1</i> mutado	13 (10,2%)	5 (38,5%)
<b>Global</b>	<b>119</b>	<b>43 (36,1%)</b>

**Tabla 5.** Recuento de melanomas según el estado del cromosoma 8 (disomía o amplificado) y el gen *SF3B1* (*wild type* (WT) o mutado), y la frecuencia de enfermedad metastásica en cada grupo.



**Figura 6.** Gráfico de barras que exhibe el número de pacientes libres o no de enfermedad metastásica en función de la presencia o no de amplificación del CR 8q y el estado del gen *SF3B1* (*wild type* (WT) o mutado).



**Figura 7.** Curva de Kaplan-Meier que compara la supervivencia libre de enfermedad a lo largo del tiempo de los pacientes en función del estado del cromosoma 8 (amplificado o no) y el estado del gen *SF3B1* (*wild type* (WT) o mutación en el codón 625).

vencia ha sido de 45,8 meses (22,8-68,9, IC 95%) en los WT vs. 94 meses (54,4-133,5, IC 95%) en los mutados. En este grupo, la caída de la supervivencia de enfermedad libre de metástasis en los WT se produce desde el primer año del diagnóstico.

## Discusión

El estudio del perfil genético de los melanomas uveales se ha relacionado con el desarrollo de metástasis y el pronóstico de los pacientes<sup>7,8</sup>.

Una de las alteraciones genéticas más frecuentes e importantes son la monosomía del cromosoma 3 (CR -3) y la amplificación del brazo largo del cromosoma 8 (CR +8q). Aunque su frecuencia varía entre estudios, se pueden presentar en el 10-60% de los melanomas de manera aislada -en esta serie 22% presentaron CR-3 y 14%, CR +8q- y en combinación en el 30-50% de los casos -32% en esta serie<sup>-8,9</sup>.

En línea con la bibliografía publicada, este estudio ha demostrado la relación entre la CR -3 y CR +8q y el desarrollo de metástasis<sup>5,9,10,11</sup>. La frecuencia de metástasis se ha duplicado en los pacientes que presentaban alguna de estas alteraciones (30% vs 13% en los melanomas sin alteraciones), y cuadruplicado en coexistencia de CR-3 y CR +8q - en este subgrupo el 60% han presentado metástasis-. Además, se han relacionado con una detección de metástasis más precoz: mientras que los melanomas sin alteraciones han mantenido ratios de metástasis a los 2 y los 5 años inferiores al 5% y 10%, la probabilidad en los pacientes con CR -3 o +8q ha sido del 20% y 35%, y en los CR -3+8q, del 50% y 90%.

El riesgo metastásico de la monosomía del CR 3 se ha relacionado con la alteración de proteína 1 asociada al gen supresor de tumores *BRCA 1* (*BAP1*), a su fenotipo de células madre y a la activación del sistema inflamatorio tumoral<sup>2,5,12-16</sup>. Aún no se ha elucidado qué genes del cromosoma 8q juegan un papel en la capacidad metastásica del melanoma uveal, pero es una característica que se ha observado en otros tipos de tumores<sup>5,7,11,17</sup>. Las dos alteraciones se han asociado con factores de mal pronóstico a nivel clínico e histológico, como un diámetro tumoral más grande, tipo celular epitelioide, alta tasa mitótica, *loops* vasculares y extensión extraocular del tumor<sup>15,18</sup>.

Una de las mutaciones secundarias más importantes en el melanoma uveal es la del gen *SF3B1*, casi siempre a nivel del codón 625 (R625X)<sup>2,10,19</sup>. Suele estar presente en el 10-35% de los melanomas

-18,6% en esta serie<sup>-2,5,12,10,20,21</sup> y se presenta más frecuentemente en los tumores con disomía del CR3<sup>20,22</sup>, tal y como se ha visto en este estudio. La mutación genera una modificación de una proteína que participa en el corte y empalme del pre-RNAm, generando en última instancia ARN y proteínas aberrantes<sup>2,20,21</sup>.

En la literatura existe una falta de consenso del valor pronóstico de esta mutación. En general se le asocia un riesgo intermedio de metástasis, con varios estudios apuntando que estos tumores metastatizan menos y de manera más tardía<sup>3,5,10,20,21,23</sup>. Se ha sugerido que la mutación del gen *SF3B1* podría generar micro-metástasis que permanecen en su estado silente durante más tiempo<sup>2</sup>.

En este estudio la mutación del gen *SF3B1* ha conferido un factor de buen pronóstico en el subgrupo de pacientes con alto riesgo de metástasis por presencia de CR -3 o +8q. En estos subgrupos, los pacientes con mutación han tenido un menor porcentaje de metástasis y una supervivencia libre de metástasis más larga respecto los WT.

En el subgrupo de pacientes con disomía del CR 3, en los que la mutación del gen *SF3B1* es más frecuente<sup>2,10,20,24</sup>, la mutación se ha relacionado con un aumento del riesgo de metástasis, aunque se han producido de manera más tardía. Este fenómeno ya se ha descrito previamente en la literatura, y de hecho se ha propuesto subdividir los tumores de clase I en dos subclases dependiendo del estado de otros genes, entre ellos el *SF3B1*. La clase IA comprende los tumores sin mutación del gen *SF3B1*, y se considera de bajo riesgo de metástasis, y la clase IB incluye los tumores con el gen *SF3B1* mutado, considerándose de riesgo intermedio<sup>15,25</sup>.

Las principales limitaciones del estudio son el tamaño y el sesgo muestral por incluir sólo tumores de mediano o gran tamaño en los que está indicado la resección tumoral, la biopsia de la lesión previa a braquiterapia o la enucleación. Además, no se ha tenido en cuenta la parcialidad o totalidad de la monosomía del CR 3 y la amplificación del CR 8q, siendo este un factor que puede repercutir en el pronóstico<sup>8</sup>. Otra limitación es que no se ha estudiado todo el perfil de mutaciones que pueden afectar al gen *SF3B1* (aunque se ha estudiado la más frecuente). Finalmente, este estudio no incluye un análisis multivariante con otras variables que podrían tener un impacto en el riesgo de metástasis y pronóstico de los pacientes (como son la edad del paciente, dimensiones tumorales, tipo de célula, número de mitosis o patrón vascular del tumor).

En conclusión, los resultados del estudio confirman la importancia de las alteraciones cromosómicas y genéticas como factor pronóstico de enfermedad metastásica en el melanoma uveal. En el presente estudio, las alteraciones genéticas con mayor impacto pronóstico en el desarrollo de metástasis han sido la delección del CR 3 y la amplificación del CR 8q. En cambio, la mutación del gen *SF3B1* ha resultado en global una variable de buen pronóstico (menor riesgo de metástasis y de origen más tardío), excepto en los pacientes con disomía del cromosoma 3, en la que los resultados han sido menos concluyentes.

El estudio de la citogenética tumoral y las complejas interacciones entre los factores genéticos y las señales moleculares puede ayudar en el desarrollo de nuevas terapias específicas para el melanoma coroideo.

### Fuentes de financiación

El estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias PI 15/01461 y PI 18/1131.

### Conflictos de interés

Los autores no presentan conflictos de interés.

### Bibliografía

1. Khoja L, Atenafu E, Suciú S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-Analysis in Metastatic Uveal Melanoma to Determine Progression-Free and Overall Survival Benchmarks: an International Rare Cancers Initiative (IRCI) Ocular Melanoma study. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1370–80.
2. Smit KN, Jager MJ, de Klein A, Kiliç E. Uveal melanoma: Towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res* [Internet]. 2020;75:100800. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100800>
3. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 2017;32(2):204–220.e15.
4. Ocular C, Study M. Development of Metastatic Disease After Enrollment in the COMS Trials for Treatment of Choroidal Melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2015;123(12):1639–43.
5. Brouwer NJ, Esmaeli B, Houston MA. The Cancer Genome Atlas Project: An Integrated Molecular View of Uveal Melanoma. *Ophthalmology* [Internet]. 2018;125(8):1139–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.03.011>
6. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell* [Internet]. 2018;33(1):151. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.12.013>
7. de Lange MJ, van Pelt SI, Versluis M, Jordanova ES, Kroes WGM, Ruivenkamp C, et al. Heterogeneity revealed by integrated genomic analysis uncovers a molecular switch in malignant uveal melanoma. *Oncotarget*. 2015;6(35):37824–35.
8. Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, Saktanasate J, Lawson BM, Landy JE, et al. Personalized Prognosis of Uveal Melanoma Based on Cytogenetic Profile in 1059 Patients over an 8-Year Period. *Ophthalmology* [Internet]. 2017;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.04.003>
9. van den Bosch T, van Beek JGM, Vaarwater J, Verdijk RM, Naus NC, Paridaens D, et al. Higher percentage of FISH-determined monosomy 3 and 8q amplification in uveal melanoma cells relate to poor patient prognosis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2668–74.
10. Yavuziyigitoglu S, Koopmans AE, Verdijk RM, Vaarwater J, Eussen B, Bodegom A Van, et al. Uveal Melanomas with SF3B1 Mutations. A Distinct Subclass Associated with Late-Onset Metastases. *Ophthalmology* [Internet]. 2016;123(5):1118–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.023>
11. Patel KA, Edmondson ND, Talbot F, Parsons MA, Rennie IG, Sisley K. Prediction of prognosis in patients with uveal melanoma using fluorescence in situ hybridisation. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(12):1440–4.
12. Bol KF, Donia M, Heegaard S, Kiilgaard JF, Svane IM. Genetic biomarkers in melanoma of the ocular region: What the medical oncologist should know. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):1–14.
13. Maat W, Ly L V, Jordanova ES, Wolff-rouendaal D De, Schalijs-delfos NE, Jager MJ. Monosomy of Chromosome 3 and an Inflammatory Phenotype Occur Together in Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(2):505–10.
14. Dono M, Angelini G, Cecconi M, Amaro A, Esposito AI, Mirisola V, et al. Mutation frequencies of GNAQ, GNA11, BAP1, SF3B1, EIF1AX and TERT in uveal melanoma: detection of an activating mutation in the TERT gene promoter in a single case of uveal melanoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2014;110(4):1058–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.804>
15. Afshar AR, Damato BE, Stewart JM, Zablotska LB, Roy R, Olshen AB, et al. Next-Generation Sequencing of Uveal Melanoma for Detection of Genetic Alterations Predicting Metastasis. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(2):18.
16. Coupland SE, Thornton S, Kalirai H. Importance of Partial Losses of Chromosome 3 in Uveal Melanoma in the BAP1 Gene Region. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(2):188–9.
17. Kilic E, Gils W Van, Lodder E, Beverloo HB, Til ME Van, Mooy CM, et al. Clinical and Cytogenetic Analyses in Uveal Melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(9):3703–7.
18. Alkatan HM, Aoun A, Qahtani A, My A. Enucleated globes with choroidal melanoma: A retrospective histopathological study and correlation with cytogenetic profile in 2 eye centers. *Ann Med Surg* [Internet]. 2020;55:227–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2020.05.003>

19. Harbour JW, Roberson EDO, Anbunathan H, Onken MD, Worley LA, Bowcock AM. Recurrent mutations at codon 625 of the splicing factor *SF3B1* in uveal melanoma. *Nat Genet* [Internet]. 2013;45(2):133–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2523>
20. Martin M, Maßhöfer L, Temming P, Rahmann S, Metz C, Bornfeld N, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in *EIF1AX* and *SF3B1* in uveal melanoma with disomy 3. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2013;45(8):933–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2674>
21. Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, Furney SJ, Pedersen M, Gentien D, et al. *SF3B1* Mutations Are Associated with Alternative Splicing in Uveal Melanoma. *Cancer Discov*. 2013;3(10):1122–9.
22. Yavuziyigitoglu S, Drabarek W, Smit KN, van Poppelen N, Koopmans AE, Vaarwater J, et al. Correlation of Gene Mutation Status with Copy Number Profile in Uveal Melanoma. *Ophthalmology*. 2017;124(4):573–5.
23. Rose AM, Luo R, Radia UK, Kalirai H, Thornton S, Luthert PJ, et al. Detection of mutations in *SF3B1*, *EIF1AX* and *GNAQ* in primary orbital melanoma by candidate gene analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1262.
24. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):109–40.
25. Reichstein D. New concepts in the molecular understanding of uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(3):219–27.