

Actualización en el manejo del melanoma coroideo

Update on the management of choroidal melanoma

LOZANO V¹, DE LAS HERAS E², ARMAS K¹, MEDINA E¹, PEREDA D¹, QUIJADA E¹, CORDOVÉS L¹, SERRANO MA³

RESUMEN

Resumen y propósito: El melanoma coroideo es el tumor primario intraocular maligno más frecuente. La evaluación oftalmológica minuciosa es la prueba más importante para su diagnóstico aunque los estudios complementarios como la angiografía fluoresceínica y la ecografía confirman su presencia. Gracias al Estudio de Colaboración sobre Melanoma Ocular (COMS) la braquiterapia con placas de Yodo¹²⁵ se ha convertido en un tratamiento alternativo a la enucleación en tumores de mediano tamaño.

Material y métodos: Se analizaron los resultados del estudio COMS que en la actualidad establece los estándares del diagnóstico y tratamiento del melanoma coroideo.

Resultados: El estudio COMS, tras dos décadas desde su inicio, ha permitido mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con melanoma intraocular debido al manejo local del tumor.

Conclusiones: Para incrementar la supervivencia del melanoma coroideo es necesario combinar el manejo local con medidas de detección y tratamiento de la enfermedad micrometástasica, para ello se están estudiando técnicas inmunológicas antitumorales, actuación sobre la angiogénesis del tumor y análisis genético del crecimiento tumoral.

Palabras clave: COMS, melanoma coroideo.

ABSTRACT

Background and purpose: Choroidal melanoma is the most common primary intraocular malignancy in humans. Careful ophthalmological examination remains the most important test to establish its diagnosis although ancillary diagnostic testing including fluorescein angiography and ultrasonography can also confirm the presence of intraocular melanoma. The results obtained by means of the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) have

Sección de Retina y Vítreo. Hospital Universitario de Canarias

Correspondencia:
Elena de las Heras Acevedo
C/. Panamá, 59, 3.º Izda.
35010 Las Palmas de Gran Canaria
elenadelasheras@gmail.com

demonstrated that brachytherapy with Iodine¹²⁵ plaques is an alternative treatment to enucleation for medium-sized tumours.

Methods: The COMS standards were analyzed for diagnosis and treatment of uveal melanoma.

Results: Over the last two decades, the COMS has increased long-term survival and improved the quality of life of patients with intraocular melanoma due to local management of the tumour.

Conclusion: To increase long-term survival of choroidal melanoma it is necessary to combine local management with techniques to detect and treat micrometastatic disease. Currently there are several studies which aim at the activation of antitumour immunity, inhibition or modification of tumour-related angiogenesis, and genetic study of tumoral growth.

Key words: COMS, choroidal melanoma.

INTRODUCCIÓN

El melanoma coroideo es el tumor primario intraocular maligno más frecuente, la incidencia estimada en países occidentales ronda los 6 casos por millón de habitantes y año, su mortalidad se debe a diseminación hepática que aparece tardíamente (1). Los melanomas uveales pueden aparecer en iris, cuerpo ciliar o coroides, el menos frecuente y de peor pronóstico es el del cuerpo ciliar aunque la mayoría de los melanomas intraoculares son de origen coroideo y pueden ir desde hiperpigmentados hasta amelanóticos (2). El tipo celular es un elemento predictivo aunque otros factores pronósticos son el tamaño del tumor, la extensión extraocular y la localización (3). De estos factores depende el tipo de tratamiento a realizar que en la actualidad va encaminado a conservar el globo ocular y la agudeza visual.

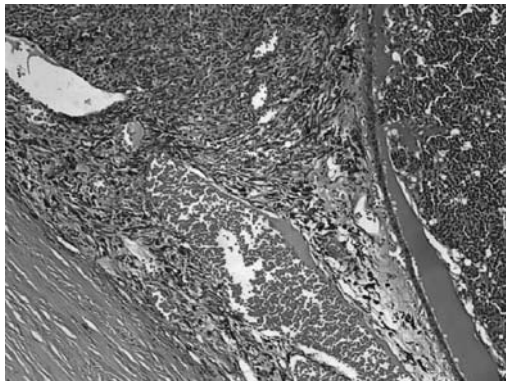


Fig. 1: Patrón de celularidad fusiforme con abundante pigmento de melanina.

MATERIAL Y MÉTODOS

El protocolo de manejo del melanoma coroideo basado en el COMS, iniciado hace 20 años, trata de averiguar cuál es la supervivencia de los pacientes según el tratamiento recibido que, en este caso, incluía la enucleación o la radioterapia. Las principales cuestiones que plantea el estudio son, si en melanomas extensos la radioterapia subterapéutica previa a la enucleación reduce la incidencia de metástasis y la mortalidad, si en melanomas de mediano tamaño la enucleación comparada con la aplicación de braquiterapia en forma de placas de Yodo¹²⁵ incrementa la supervivencia y cual es la historia natural de los pequeños melanomas (4).

En relación con la clasificación tumoral, distinguimos una clasificación celular que incluye cuatro tipos celulares (5):

— Células fusiformes tipo A: con forma de huso, nucleolo poco definido o ausente.

— Células fusiformes tipo B: con forma de huso, núcleo más grande y nucleolo definido (fig. 1).

— Células epitelioides: células grandes, pleomórficas, núcleo grande, nucleolo prominente.

— Células mixtas: mezcla de células epitelioides y fusiformes (fig. 2).

Pero para clasificar clínicamente los melanomas coroideos empleamos su tamaño, distinguiendo (6):

— Pequeño: entre 1 y 3 mm de altura y al menos 5 mm de diámetro basal (fig. 3).

— Mediano: entre 2,5 y 10 mm de altura y un diámetro basal inferior a 16 mm (fig. 4).

— Grande: mayor de 10 mm de altura y un diámetro basal mayor de 16 mm (fig. 5).

El COMS es un estudio prospectivo, randomizado donde los pacientes con melanoma coroideo fueron asignados aleatoriamente a recibir radioterapia en forma de placas de Yodo¹²⁵ o enucleación. A todos los pacientes se les realizó una exploración oftalmológica completa y una evaluación sistémica exhaustiva. Se tomaron retinografías, se realizó ecografía en modo A y B y angiografías para determinar las características y el tamaño del tumor (4).

RESULTADOS

La adherencia al protocolo alcanzó el 90%, siendo >98% en tumores grandes y cerca del 95% en tumores medianos.

Melanoma coroideo de pequeño tamaño

El criterio para la inclusión en el estudio de los melanomas coroides pequeños era su tamaño. La finalidad del estudio era analizar su historia natural (7), evidenciando que la mortalidad a los 5 años era baja, apreciando crecimiento del tumor a los 5 años en un 31% de los casos. Este crecimiento estaba en relación con el grosor y el diámetro inicial, la presencia de pigmento naranja, la ausencia de drusas y la ausencia de alteración del epitelio pigmentario alrededor del melanoma (8).

Melanoma coroideo de mediano tamaño

En el grupo de los melanomas coroides medianos se comparó el tratamiento con placas de Yodo¹²⁵ frente a la enucleación. Los pacientes fueron incluidos en el estudio en orden a una serie de criterios (tabla I) Del total de melanomas coroides medianos prácticamente la mitad fue asignada a tratamiento con braquiterapia (49,88%) y la otra mitad a enucleación (50,11%) (figs. 6 y 7). De éstos el 81% tuvieron seguimiento a los 5

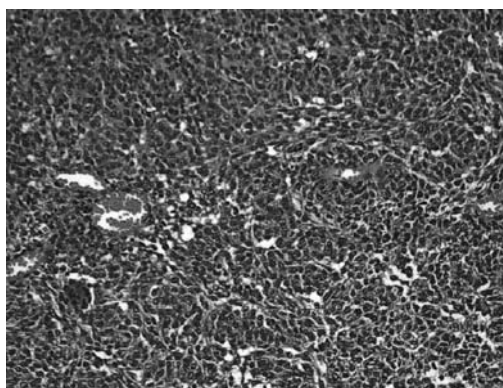


Fig. 2: Patrón de celularidad mixta.



Fig. 3: Melanoma coroideo pequeño.



Fig. 4: Melanoma coroideo mediano.

años y el 32% a los 10 años. Las tasas de supervivencia a los 5 años fueron 82% y 81%, respectivamente. Las tasas de mortalidad con metástasis por melanoma histopatógicamente probada fueron 11% en la enucleación y 9% en la radioterapia (tabla II). Por

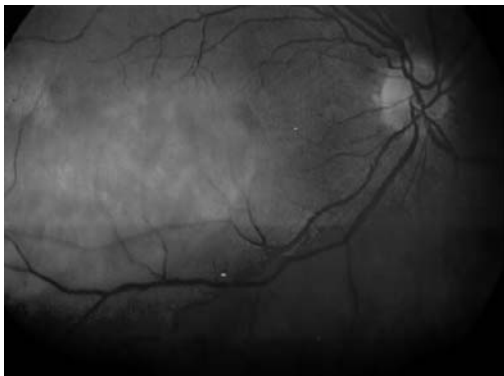


Fig. 5: Melanoma corioideo grande.

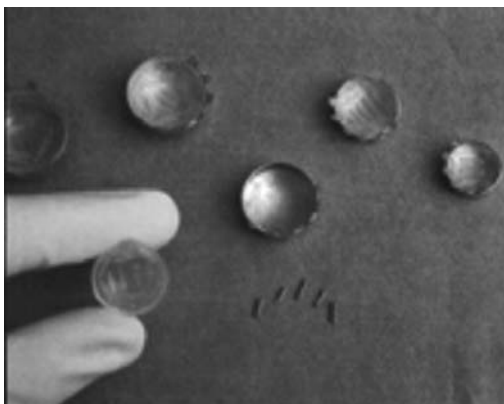


Fig. 6: Semillas de Yodo¹²⁵ con placa de oro.

tanto no existía una mayor supervivencia significativa con la enucleación del ojo, por otro lado la braquiterapia mostraba una disminución considerable de la agudeza visual relacionada con el daño post-radiación (9). A los 3 años el 43% de los pacientes presentaban una agudeza visual <0,1. A los 5 años el 12,5% de los pacientes que habían recibido braquiterapia acabaron en enucleación, la mayoría de estos pacientes eran de edad

Tabla II. Mortalidad en melanomas corioideos medianos

Intervalo (años)	Tasas mortalidad (IC 95%)	
	Enucleación	I ¹²⁵
3	9 (7-11)	9 (7-12)
5	19 (16-23)	18 (15-21)
8	32 (28-36)	28 (24-32)
10	37 (33-42)	34 (30-39)

avanzada, con melanomas corioideos extensos y próximos a la fovea (10).

Melanoma corioideo de tamaño grande

Los melanomas corioideos grandes fueron incluidos en el estudio atendiendo a su tamaño. Al revisar la literatura sobre los melanomas corioideos grandes se ha apreciado que la enucleación del ojo no necesariamente previene la diseminación metastásica. La conocida como hipótesis de Zimmerman se basa en observaciones de este autor y de McLean, donde apreciaban que la manipulación durante la enucleación diseminaba células tumorales causantes de las metástasis (11). Por tanto se propusieron tratamientos adyuvantes como la radioterapia pre y post-enucleación, quimioterapia, crioterapia, inmunoterapia y otros.

El COMS es el primer estudio prospectivo y randomizado que valora el uso de radioterapia preoperatoria aplicada con una bomba de radioterapia (2.000 cGy) previa a la enucleación. Los resultados del tratamiento de los melanomas corioideos grandes con enucleación o radioterapia preoperatoria asociada no muestran diferencias clínicas ni estadísticas significativas. A los 5 años la morta-

Tabla I. Criterios de inclusión y exclusión del COMS para melanomas corioideos medianos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> — Tamaño: altura: 2,5-10,0 mm, φ basal: ≤ 16,0 mm — AV > 0,1 en ojo adelfo — Ausencia glaucoma neovascular — Ausencia de afectación tumoral del ángulo — Medios transparentes — Localización no adyacente n. óptico — Tumor tratable con placas de Yodo¹²⁵ 	<ul style="list-style-type: none"> — Tratamiento inmunosupresor — Melanoma corioideo tratado previamente — Ojo operado previamente, en relación con el tumor — Biopsia previa del tumor — Extensión extraescleral >2 mm — Melanoma múltiple — Presencia de otro tumor primario, excepto ca. cervix in situ o ca. cutáneo no melanótico — Enfermedad que comprometa la vida del paciente — Afectación tumoral >50% del cuerpo ciliar — Tumor adyacente al n. óptico — Contraindicaciones para cirugía o radioterapia

lidad fue de un 38% en los pacientes tratados con enucleación y de un 43% en los pacientes a los que se les asoció radioterapia preoperatoria. A los 10 años la tasa de mortalidad fue de un 40% y un 45%, respectivamente (12) (tabla III).

Hallazgos histopatológicos

El COMS además proporcionó información adicional acerca de la mejoría en la exactitud del diagnóstico de los melanomas coroideos. Hace 35 años la tasa de error diagnóstico iba del 1,4% al 20%. En el COMS la tasa de error diagnóstico se sitúa en torno al 0,48%, siendo con más frecuencia erróneamente diagnosticados los hemangiomas y los melanocitomas.

Los hallazgos histopatológicos muestran que el tumor más frecuente es el de células mixtas (86%), menos frecuentes son los de células fusiformes (9%) y epiteliodes (5%). También se describió extensión escleral en un 55,7% de los casos y extensión orbitaria en un 8,2% de los casos (4).

CONCLUSIONES

El estudio COMS ha conseguido resolver muchas dudas en el manejo del melanoma coroideo, a ello se le unen nuevos tratamientos que tratan de evitar la enucleación y conservar la visión, intentando reducir las muertes por enfermedad metastásica. Pero dada la rareza del tumor es difícil evaluar estos nuevos tratamientos en grandes estudios clínicos.

La *observación* del tumor es una opción a considerar en pequeños melanomas cuyo crecimiento permanece estable durante un largo período de tiempo, especialmente en situaciones de

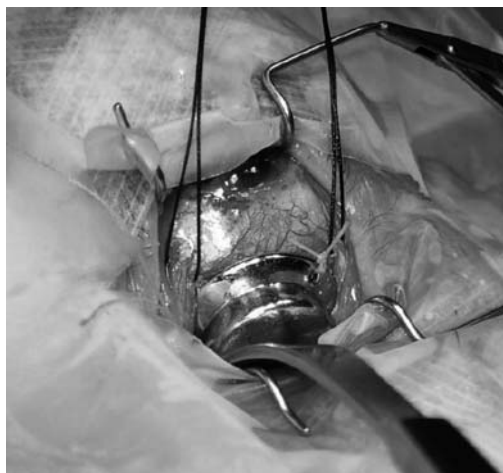


Fig. 7: Implante de placa de Yodo¹²⁵.

afectación importante de la agudeza visual, en enfermos de edad avanzada o con mal estado general. EL COMS recoge un crecimiento del 31% de estas lesiones a los 5 años (13).

La *braquiterapia* con placas de Yodo¹²⁵ se emplea en melanomas coroideos medianos con el propósito de administrar en el vértice del tumor 8.500 cGy, durante un período de 3 a 7 días. Las complicaciones derivadas del tratamiento incluyen fallo del mismo con recidiva del tumor, vasculopatía por radiación, formación de cataratas, hemorragia vítrea, neuropatía óptica y diplopia secundaria al manejo de la musculatura extraocular durante el implante y extracción de la placa (14).

La termoterapia transpupilar mediante un laser diodo infrarrojo produce energía térmica sobre las células tumorales dando lugar a necrosis celular de las mismas, al no producirse necrosis coagulativa tiene la ventaja teórica de no dañar el tejido sano adyacente. La limitada penetración de la luz de 810 nm a una profundidad de 4 mm, permite el tratamiento de tumores primarios pequeños y planos o de pequeñas recidivas. También puede emplearse como tratamiento adyuvante a la braquiterapia (15).

Algunas cuestiones que se plantean con este tratamiento son la eficacia y la seguridad a largo plazo, debido a su limitada capacidad de penetración en los tejidos y la alta incidencia de invasión tumoral escleral observada en los melanomas coroideos de mediano tamaño. También se ha cuestionado su papel en tumores amelanóticos (16).

Tabla III. Mortalidad específica de los melanomas coroideos grandes según el tratamiento recibido

Intervalo (años)	Tasas mortalidad	
	Enucleación (%)	Enucleación + Rt preop (%)
5	28	26
10	40	45

La radioterapia con haz externo inducido por partículas suministra radiación dirigida de manera precisa al tumor, a través de marcadores de tantalio implantados quirúrgicamente en la esclera para localizar el tumor. La dosis de radiación se distribuye homogéneamente por el tumor con escasa dispersión de la misma a los tejidos adyacentes. Se emplea en melanomas coroides medianos. Las principales complicaciones derivadas de este tratamiento son glaucoma neovascular, cataratas y queratoconjuntivitis (17).

La radioterapia fraccionada estereotáctica es otra opción terapéutica que ha proporcionado resultados satisfactorios en el control de melanomas coroides yuxtapapilares cuando otras opciones terapéuticas no se consideraban apropiadas (18).

La resección de la pared ocular es una técnica que se realiza con poca frecuencia, la resección puede ser lamelar o de todo el espesor de la pared. Al comparar los resultados de esta técnica con la braquiterapia, estudios preliminares demuestran que las tasas de supervivencia son similares pero evitando las complicaciones de la braquiterapia aunque el riesgo de recidiva local es mayor (19).

La endorresección se emplea en tumores localizados en el polo posterior y que tienen una altura considerable. En estos tumores es frecuente la invasión local de la retina y la esclera, por lo que el COMS sugiere precaución en el empleo de esta técnica (20).

La enucleación está indicada en el tratamiento de melanomas coroides grandes, en aquellos melanomas con glaucoma neovascular intratable, con extensión extraescleral u orbitaria, en los que no respondan a la radioterapia. El COMS evaluó el uso de radioterapia previa a la enucleación en melanomas coroides grandes sin que se encontrara mejoría en la tasa de supervivencia (12).

En la actualidad el control de los melanomas oculares se ha conseguido en un gran porcentaje gracias a diferentes técnicas. Para mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes es necesario combinar el control local de la enfermedad con la detección y tratamiento de la enfermedad micro-metastásica, hacia donde van encaminados los estudios sobre técnicas inmunológicas

antitumorales, angiogénesis del tumor, genética del crecimiento tumoral que en un futuro determinarán las pautas de actuación a seguir en la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 2003; 110: 5: 956-961.
2. Simpson ER. Ciliary body melanoma: A special challenge. *Can J Ophthalmol* 2004; 39: 365-371.
3. McLean IW. Prognostic features of uveal melanoma. *Ophthalmol Clin North Am* 1995; 8:1: 143-153.
4. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Accuracy of diagnosis of choroidal melanomas in the COMS. Report N° 1. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 1268-1273.
5. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE, Gamel JW. Modifications of Callender's classification of uveal melanoma at the Armed Forces Institute of Pathology. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 502-509.
6. Factors predictive of growth and treatment of small choroidal melanoma: COMS Report No. 5. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:12: 1537-1544.
7. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Factors predictive of growth and treatment of small Choroidal melanoma. COMS Report N° 5. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 1537-1544.
8. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Mortality in patients with small choroidal melanoma. COMS Report N° 4. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 886-893.
9. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study Group (COMS) randomized trial of iodine I-125 brachytherapy for choroidal melanoma. III. Initial mortality findings. COMS Report N° 18. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 969-982.
10. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of I-125 brachytherapy for medium choroidal melanoma. Visual acuity after 3 years. COMS Report N° 16. *Ophthalmology* 2001; 108: 348-366.
11. Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 741-760.
12. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) randomized trial of pre-enucleation radiation of large choroidal melanoma. IV. Ten-

- year mortality findings and prognostic factors. COMS Report N° 24. *Am J Ophthalmol.* 2004; 138: 936-951.
13. Shields JA, Shields CL, Donoso LA. Management of posterior uveal melanoma. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 161-195.
 14. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS Report N°19. *Ophthalmology* 2004; 111: 1514.
 15. Shields CL, Shields JA, De Potter P. Transpupillary thermotherapy in the management of choroidal melanoma. *Ophthalmology* 1996; 103: 1642-1650.
 16. Harbour JW, Meredith TA, Thomson PA. Transpupillary thermotherapy versus plaque radiotherapy for suspected choroidal melanomas. *Ophthalmology* 2003; 110: 2207-2215.
 17. Gragoudas ES, Lane AM, Regan S. A randomized controlled trial of varying radiation doses in the treatment of choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 773-778.
 18. Emara K, Weisbrod DJ, Sahgal A. Stereotactic radiotherapy in the treatment of juxtapapillary choroidal melanoma: Preliminary results. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 94-100.
 19. Kivela T, Puusaari I, Damato B. Transscleral resection versus iodine brachytherapy for choroidal malignant melanomas 6 millimeters or more in thickness: A matched case-control study. *Ophthalmology* 2003; 110: 2235-2244.
 20. Kertes PJ, Johnson JC, Peyman GA. Internal resection of posterior uveal melanomas. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 1147-1153.