

# Clasificación histopatológica del melanoma uveal: un debate abierto

## *Histopathological classification of uveal melanoma: an open debate*

ABRALDES LÓPEZ-VEIGA MJ<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se presenta una revisión de la clasificación histopatológica del melanoma maligno de la úvea. Se discute la significación pronóstica de estos tumores en relación con los tipos histológicos.

**Palabras clave:** melanoma, úvea, clasificación

### SUMMARY

A review of the histopathological classification of uveal malignant melanoma is presented. Prognosis according to the histological types is discussed.

**Key words:** melanoma, uvea, classification

---

La clasificación del melanoma maligno de la úvea data del año 1931 cuando Callender (1) los clasificó basándose en criterios citológicos e histológicos. Esta clasificación sigue estando aceptada y siendo usada por la mayoría de los patólogos y oftalmólogos. Sin embargo, en los últimos años ha habido numerosos intentos de modificar la misma argumentando que se debe de realizar una

clasificación que sea más orientativa acerca del pronóstico de estos tumores.

Callender (1) dividió a las células del melanoma de la úvea en dos tipos citológicos principales: fusocelulares y epitelioides.

Los melanomas fusocelulares (Figura 1), como su nombre indica, están constituidos por células fusiformes que se agrupan formando haces apretados de células muy cohe-

---

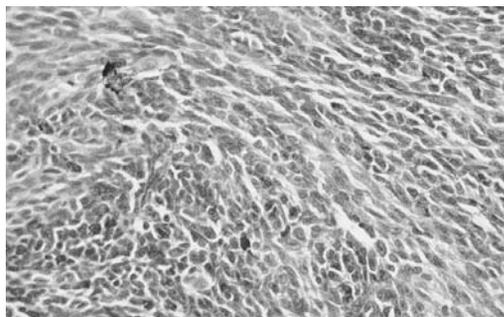
Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España.

<sup>1</sup> Doctor en Medicina y Cirugía. Médico Especialista en Anatomía Patológica. Médico Residente de Oftalmología.

Correspondencia:

Maximino J. Abraldes López-Veiga  
Servicio de Oftalmología  
Hospital Universitario de Canarias  
C/ Ofra, s/n, La Laguna  
38320 Santa Cruz de Tenerife  
España

*Fig. 1: Corte histológico de un melanoma maligno de coroides compuesto por células fusiformes (H&E, 200X).*

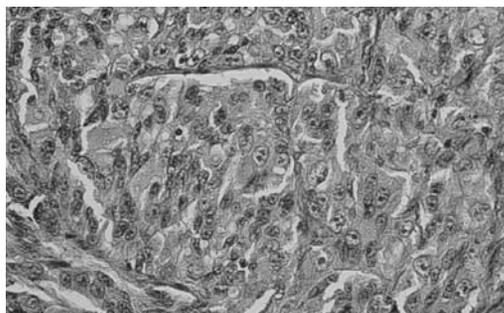


sivas entre sí, de límites celulares poco netos, dando la apariencia de un sincitio. El citoplasma presenta un carácter fibrilar o finamente granular.

Callender (1) identificó dos subtipos de células fusiformes basándose en las características de los núcleos. Las del subtipo A presentan un núcleo escaso con cromatina fina, con un nucleolo muy poco definido o ausente, mostrando, a menudo, un pliegue longitudinal en la membrana nuclear. Las del subtipo B tienen un núcleo más grande, con cromatina basta, y un nucleolo eosinófilo muy prominente. La actividad mitótica es rara en los melanomas de tipo fusocelular A e infrecuente en la mayor parte de los del tipo fusocelular B.

Los melanomas de células epitelioides (Figura 2) están constituidos por células más grandes y más pleomórficas que las fusiformes. Estas células tienen una forma poligonal con un citoplasma abundante e intensamente eosinófilo. Los límites celulares están muy bien definidos, apareciendo, frecuentemente, un espacio extracelular entre células adyacentes. Esta pérdida de cohesión es característica de las células epitelioides y es uno de los principales criterios para distinguir las de las células fusiformes. Otros crite-

*Fig. 2: Corte histológico de un melanoma maligno de coroides en el que pueden apreciarse nidos constituidos por células epitelioides (H&E, 400X).*



rios de distinción son la presencia de un núcleo grande y redondo y de una membrana nuclear más angular con indentaciones irregulares. La cromatina es muy basta y periférica. Habitualmente presentan un nucleolo prominente y eosinófilo situado en el centro del núcleo que a menudo está limpio de cromatina. Ocasionalmente se pueden ver células epitelioides multinucleadas y bizarras. La actividad mitótica es habitualmente mayor en las células epitelioides que en las fusiformes.

Callender y sus colaboradores (2) clasificaron los melanomas de la úvea en seis grupos: cuatro basados en criterios citológicos y dos en histológicos. Los cuatro grupos basados en la citología fueron: tumores compuestos por células fusiformes tipo A, tumores compuestos por células fusiformes tipo B, tumores compuestos por células epitelioides, y tumores compuestos por una mezcla de células epitelioides y fusiformes (mixtos).

El quinto grupo consiste en tumores con un patrón fascicular. Existen dos patrones fasciculares en los melanomas uveales, vasocéntrico y tipo Verocay. En los tumores con patrón vasocéntrico, las células son predominantemente de tipo fusiforme B, con los núcleos dispuestos en columnas perpendiculares a un vaso sanguíneo central. En los tumores con patrón tipo Verocay, las células, habitualmente de tipo fusiforme A, se disponen en haces con los núcleos dispuestos en empalizada a través del haz.

El sexto grupo está compuesto por tumores que muestran un componente necrótico tan extenso que impide reconocer el tipo celular y, por tanto, clasificarlos en uno de los otros grupos.

Numerosos autores (2-12) demostraron el valor pronóstico de esta clasificación. En un trabajo (3) en el que estudiaron 1064 casos de melanoma uveal, pertenecientes al Registro de Patología Ocular (ROP), con un seguimiento mínimo de 5 años, observaron que el grupo de mejor pronóstico correspondía a tumores de células fusiformes A, fusiformes B y fascicular; los pacientes con esos tipos de tumores presentaban un 22% de muerte debido a metástasis. El grupo de peor pronóstico correspondía a tumores necróticos,

de tipo mixto o de células epitelioides; los pacientes con este tipo de tumores tenían un 62% de muerte debido a metástasis.

La clasificación de Callender ha sido muy criticada dado que es bastante complicada. Investigadores del AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) han simplificado esta clasificación desechando el tipo fascicular y combinando los tipos fusiformes A y B. En 1962, Paul y sus colaboradores (4) argumentaron que el pronóstico de los pacientes con tumores del tipo fascicular y fusiformes B era similar. Desde 1962, los tumores fasciculares han sido clasificados por el AFIP por su composición citológica. A pesar de que la mayoría de los tumores fasciculares están constituidos por una mezcla de células fusiformes A y B, algunos contienen solamente células fusiformes A y otros una mezcla de tipos celulares.

En 1978, McLean y sus colaboradores (13) reexaminaron 105 tumores clasificados en el AFIP como melanomas fusocelulares de tipo A. El propósito de este estudio fue investigar dos problemas en la clasificación de Callender. El primero, es que Callender no proporciona criterios para distinguir melanomas fusocelulares de tipo A de los nevus. El segundo, es la no existencia de criterios claros para clasificar los tumores compuestos por una mezcla de células fusiformes A y B.

En este estudio (13) encontraron que 15 de 105 tumores originalmente clasificados como fusocelulares de tipo A eran citológicamente benignos. Esos tumores estaban constituidos por células fusiformes que tenían una relación núcleo-citoplasma baja y una cromatina más fina y menos hipercromática que los melanomas citológicamente malignos de células fusiformes de tipo A. Debido a que no falleció ninguno de esos 15 pacientes con ese tumor, McLean y sus colaboradores (13) reclasificaron esos tumores como nevus de células fusiformes. También recopilaron varios ejemplos de tumores compuestos exclusivamente por células fusiformes de tipo A citológicamente malignos, sin presencia de células fusiformes de tipo B ni de células epitelioides, que mataban a consecuencia de las metástasis. En uno de los

casos el examen de un foco de melanoma metastático en el hígado reveló que la metástasis estaba constituida por una población pura de células fusiformes de tipo A. Por tanto, los tumores clasificados por Callender como fusocelulares de tipo A incluyen tanto neoplasias benignas como malignas.

Dado que el pronóstico de los tumores citológicamente malignos de células fusiformes de tipo A es similar a los de células fusiformes de tipo B, estos autores (13) recomiendan combinar los tipos fusiformes A y B de la clasificación de Callender y designarlos como melanomas de células fusiformes. Esta denominación también elimina el problema de clasificar los tumores compuestos por una mezcla de células fusiformes de tipo A y B.

El mayor problema de la clasificación de Callender es que representa una gran simplificación. Callender reconoce sólo tres tipos de células en los melanomas de la úvea, pero las células existen en un espectro que va desde células blandas fusiformes de tipo A hasta células epitelioides bizarras y anaplásicas.

Dentro de este espectro existen células fusiformes con falta de cohesión. Estas células pueden tener un nucleolo relativamente grande, eosinófilo, característico de las células epitelioides. Hay también, por otro lado, células poliédricas que son cohesivas, con citoplasma fibrilar y con un nucleolo pequeño, eosinófilo característico de las células fusiformes de tipo B.

Quiere esto decir que existe un gran espectro de células y que no se pueden encasillar de manera rígida las células en un tipo u otro sino que ofrecen gran variabilidad dentro de un espectro (13,14).

El tipo mixto de la clasificación de Callender tiene otro problema adicional. No hay acuerdo sobre que porcentaje de células epitelioides tiene que haber para clasificar un tumor como de tipo mixto. Debido a todas estas complejidades existe poco acuerdo entre los patólogos cuando utilizan la clasificación de Callender.

En 1983, McLean, Foster, Zimmerman y Gamel (14), proponen una nueva clasificación de los tumores melanocíticos de la úvea dividiéndolos en: nevus, melanomas de célu-

las fusiformes y melanomas de células mixtas. Los tumores de células mixtas fueron a su vez subclasificados de dos formas. En primer lugar, los tumores fueron divididos en dos grupos basándose en la ausencia o presencia de células epitelioideas grandes. A continuación, los tumores fueron divididos en tres grupos en base a la cantidad de células epitelioideas. Estos grupos consisten en tumores compuestos por menos del 1% de células epitelioideas, tumores compuestos entre 1% y 50% de células epitelioideas y tumores en los que las células epitelioideas constituyen más del 50% del tumor.

Esta clasificación parece correlacionarse en mayor grado con el pronóstico de los pacientes de tal forma que tanto la presencia de células epitelioideas grandes así como el mayor porcentaje de células epitelioideas se asocian con un peor pronóstico de estos tumores.

Estos y otros autores (14,15,16) refieren además que el tamaño y el pleomorfismo celular son variables importantes a considerar en la clasificación de los melanomas uveales. Concluyen incluso que el criterio pronóstico más importante en el melanoma maligno no es la forma de las células sino el tamaño nucleolar y la variabilidad del mismo (15,16).

En cualquier caso cuando se trata de predecir el pronóstico del melanoma uveal, además de todos estos factores comentados anteriormente, se deben de tener en cuenta otros factores pronóstico como son el tamaño del tumor, la localización del tumor, la integridad o no de la membrana de Bruch, la actividad mitótica, el grado de necrosis y la existencia o no de extensión al nervio óptico, a la esclera y a tejidos extraoculares.

Actualmente (17,18,19) se postula además que la positividad para marcadores moleculares de proliferación como Mib-1 y p53 pueden estar en relación con la agresividad del melanoma uveal y por lo tanto también podrían ser considerados a la hora de establecer el pronóstico de estos tumores y no sería sorprendente que dentro de algún tiempo la positividad para los marcadores de proliferación fuese considerada como un criterio más de la clasificación anatomopatológica del melanoma uveal.

## BIBLIOGRAFIA

1. Callender GR: Malignant melanotic tumors of the eye: a study of histologic types in 111 cases. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1931; 36: 131-142.
2. Callender GR, Wilder HC, Ash JE: Five hundred melanomas of the choroid and ciliary body: followed five years or longer. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 562-567.
3. Wilder HC, Paul EV: Malignant melanoma of choroid and ciliary body: a study of 2535 cases. *Mil Surg* 1951; 109: 370-378.
4. Paul EV, Pamell BL, Fraker M: Prognosis of malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Int Ophthalmol Clin* 1962; 2: 387-402.
5. Jensen OA: Malignant melanomas of the human uvea. Recent follow-up of cases in Denmark, 1943-1952. *Acta Ophthalmol* 1970; 48: 1113-1128.
6. Rahi AH, Agrawal PK: Prognostic parameters in choroidal melanoma. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1977; 97: 368-372.
7. Raivio I: Uveal melanoma in Finland: An epidemiological, clinical, histological and prognostic study. *Acta Ophthalmol* 1977; 133: 3-64.
8. Shamma HF, Blodi FC: Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 63-69.
9. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE: Prognostic factors in small malignant melanomas of choroid and ciliary body: *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 48-58.
10. McLean IW, Zimmerman LE, Evans RM: Reappraisal of Callender's spindle A type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 557-564.
11. Hayton S, Lafreniere R, Jerry LM, Temple WJ, Ashley P: Ocular melanoma in Alberta: a 38 year review pointing to the importance of tumor size and tumor histology as predictors of survival. *J Surg Oncol* 1989; 42: 215-218.
12. Gamel JW, McCurdy JB, McLean IW: A comparison of prognostic covariates for uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 1919-1922.
13. McLean IW, Foster WD, Zimmerman LE: Uveal melanoma: location, size, cell type, and enucleation as risk factors in metastasis. *Hum Pathol* 1982; 13: 123-132.
14. 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.
15. McLean IW, Gamel JW: Prediction of metastasis of uveal melanoma: comparison of morphometric determination of nucleolar size and spectrophotometric determination of DNA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 507-511.

16. Coleman K, Baak JP, van Diest PJ, Mullaney J : Prognostic value of morphometric features and the Callender classification in uveal melanomas. *Ophthalmology* 1996; 103: 1634-1641.
17. Mooy CM, Luyten GPM, de Jong PTVM, Luiders TM, Stijnen T, van de Ham F, van Vroonhoven CJC, Bosman FT: Immunohistochemical and prognostic analysis of apoptosis and proliferation in uveal melanoma. *Am J Pathol* 1995; 147: 1097-1104.
18. Jay V, Yi Q, Hunter WS, Zielenska M : p53 expression in uveal malignant melanomas. *Pathology* 1996 ; 28 : 306-308.
19. Abralde M, Capeans C, García-Caballero T, Sánchez-Salorio M, Forteza J : Estudio de la expresión de p53 en el melanoma maligno uveal. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1998 ; 73 : 489-494.