

## Estudio epidemiológico y anatomopatológico del melanoma uveal

### Epidemiologic and anatomopathologic study of uveal melanoma

Adonis Márquez Falcón<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3488-0061>

Lidaisy Cabanes Goy<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7675-152X>

Daniel Artiles Martínez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2637-7661>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”. Villa Clara, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [adonismf@infomed.sld.cu](mailto:adonismf@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el comportamiento epidemiológico y anatomopatológico del melanoma uveal.

**Método:** Estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo en pacientes enucleados por diagnóstico de melanoma uveal en el Centro Oftalmológico de Villa Clara entre enero de 2010 a mayo de 2021.

**Resultados:** La edad media de presentación del melanoma uveal fue de 61,3 años. Las mujeres fueron ligeramente más afectadas que los hombres-56,3 %. El 81,3 % de los melanomas uveales se originó en la corioide. Los tumores de células epitelioides y fusiformes fueron los más representativos; ambos con un 37,5 %. El grosor y diámetro basal medio en los tumores estudiados fue de 11,2 mm y 15,8 mm respectivamente; prevalecieron los tumores medianos con un 56,3 %. Se encontró infiltración tumoral en 37,5 % de los ojos, la infiltración escleral fue la más frecuente.

**Conclusiones:** El melanoma uveal se presenta con mayor frecuencia en personas con edad avanzada y en la corioide. El estudio histológico confirma el diagnóstico en la totalidad de los casos. Aproximadamente 2/3 de los tumores con algún grado de infiltración son grandes y la mitad de células epitelioides.

**Palabras clave:** melanoma uveal, localización, epidemiología, histología.

#### ABSTRACT

**Objective:** To determine the epidemiologic and anatomopathologic behavior of uveal melanoma.

**Methods:** Descriptive, longitudinal and retrospective study in patients enucleated for diagnosis of uveal melanoma in the Ophthalmologic Center of Villa Clara from January 2010 to May 2021.

**Results:** The average age of presentation of uveal melanoma was 61.3 years. Women were slightly more affected than men-56.3%. 81.3 percent of uveal melanomas originated in the choroid. Epithelioid and spindle cell tumors were the most representative; both with 37.5%. The average thickness and basal diameter of the tumors studied were 11.2mm and 15.8mm

respectively; medium-sized tumors prevailed with 56.3%. Tumor infiltration was found in 37.5% of the eyes, scleral infiltration was the most frequent.

**Conclusions:** Uveal melanoma occurs more frequently in people with advanced age and in the choroid. Histological study confirms the diagnosis in all cases. Approximately 2/3 of the tumors with some degree of infiltration are large and half are epithelioid cells.

**Keywords:** uveal melanoma, localization, epidemiology, histology.

Recibido: 16/06/2021

Aprobado: 25/10/2021

## Introducción

El melanoma ocular representa cerca del 5 % de todos los melanomas. Aproximadamente el 85 % de los melanomas oculares se originan en la úvea. El melanoma uveal es el tumor intraocular primario maligno más frecuente en el adulto así como el segundo más común entre todos los melanomas malignos.<sup>(1,2)</sup> Entre los factores de riesgo para melanoma uveal se incluyen a personas con ojos claros, caucásicos, melanocitosis ocular u oculodérmica, nevus cutáneos, del iris o coroideos, mutación en BAP1 (proteína nuclear codificada para el gen de supresión tumoral), exposición a la luz solar y exposición intermitente a luz ultravioleta artificial.<sup>(3)</sup>

La incidencia del melanoma coroideo en los Estados Unidos es de cerca de 6 por cada millón de habitantes anualmente. En el norte de Europa la incidencia es mucho más alta que en cualquier otro lugar del mundo. En Dinamarca y otros países escandinavos la incidencia es de aproximadamente 7,5 por millón de habitantes por año.<sup>(4)</sup> El melanoma uveal representa el 8,7 % de los casos reportados de cáncer oftálmico en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”<sup>(5)</sup> en La Habana.

El melanoma uveal tiene una alta tendencia hacia la metástasis lo cual incrementa su mortalidad, aunque su presentación inicial con enfermedad metastásica es rara. Los sitios más comunes de metástasis son el hígado y el pulmón. Aproximadamente la mitad de los pacientes mueren cerca de los 10 años posteriores al diagnóstico independientemente del tipo de tratamiento.<sup>(6)</sup>

Teniendo en cuenta que es una patología potencialmente mortal y que no existen artículos recientes disponibles en Villa Clara sobre melanoma uveal, el objetivo de esta investigación fue determinar su comportamiento epidemiológico y anatomopatológico.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo en 16 ojos de 16 pacientes con diagnóstico clínico operados (enucleación) de melanoma uveal en el Centro Oftalmológico del Hospital Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro” de la provincia de Villa Clara, en el período de tiempo comprendido entre enero del año 2010 a mayo del año 2021.

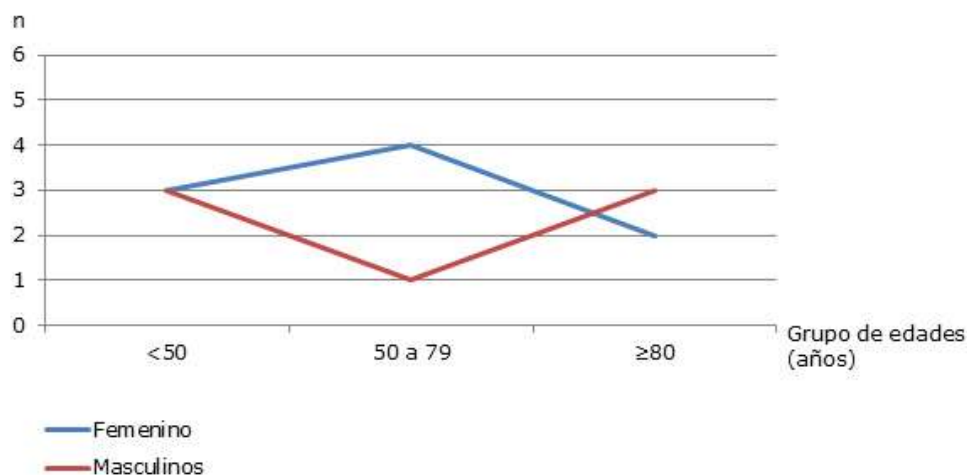
Se revisaron los reportes de biopsia emitidos por el departamento de anatomía patológica de cada paciente. Las variables recogidas fueron: edad, sexo y localización anatómica del melanoma (iris, cuerpo ciliar o corioide). Se clasificó al tumor según su tamaño en pequeño (<2,5 mm de grosor y/o hasta 8 mm de diámetro basal, mediano (grosor entre 2,5 y 10 mm y/o diámetro basal  $\leq$ 16 mm) y grande (>10 mm de grosor/diámetro basal >16 mm).<sup>(7)</sup> Se clasificó además según el tipo histopatológico (células fusiformes, epitelioides, mixto).<sup>(8)</sup> Se describió la presencia de infiltración tumoral.

Los datos se recogieron en una planilla especialmente diseñada para la investigación. Se usó el sistema SPSS v15 para el procesamiento de los datos y la creación de tablas y gráficos. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva para el resumen de las variables cuantitativas (media y desviación estándar) y para las cualitativas se usaron frecuencias absolutas y relativas (porcentaje).

Desde el punto de vista ético, la investigación estuvo justificada pues se realizó de acuerdo con lo establecido en el Sistema Nacional de Salud y previsto en la Ley No. 41 de Salud Pública, en correspondencia con la Declaración de Helsinki.

## Resultados

La edad media de presentación del melanoma uveal fue de 61,3 años  $\pm$  desviación estándar (DE) con un rango entre los 31 a 95 años. De forma general las mujeres fueron ligeramente más afectadas que los hombres con un 56,3 %. La curva de presentación en las mujeres alcanzó su pico máximo entre los 50 a 79 años. En los hombres el primer pico se presentó en los < 50 años, después comenzó a decrecer y el segundo pico lo alcanzó en los  $\geq$  de 80 años (fig. 1).



**Fig. 1** - Distribución según grupo de edad y sexo.

El 81,3% de los melanomas uveales se originó en la corioide. En un ojo no se pudo determinar el origen anatómico del tumor por el grado de infiltración tan grande que mostraba. El estudio histológico confirmó el diagnóstico clínico en el 100 % de los pacientes. Los tumores de células fusiformes y epitelioides prevalecieron en esta serie con un 37,5 % cada uno (fig. 2 y 3).

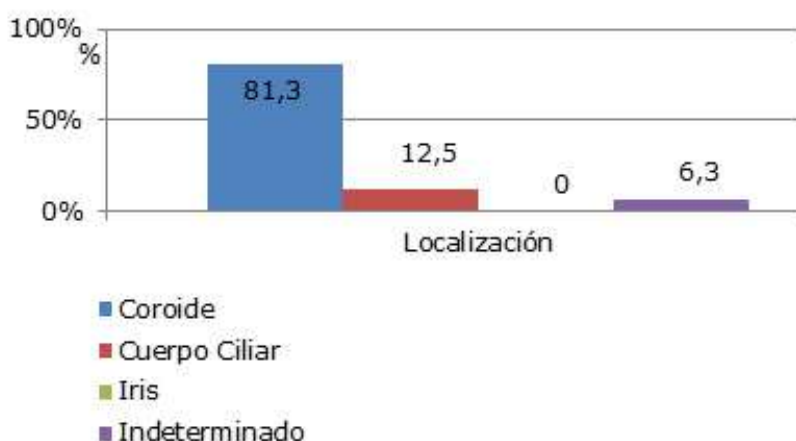


Fig. 2 - Distribución según localización anatómica del melanoma uveal.



Fig. 3 - Distribución según tipo celular del melanoma uveal.

La media del grosor en los tumores estudiados fue de 11,2 mm  $\pm$  5,6 DE con un rango entre los 5 a 28 mm. El diámetro basal medio fue de 15,8 mm  $\pm$  4,9 DE con un rango entre los 10 a 30 mm. Los tumores medianos fueron los más representativos para un 56,3 % (tabla).

Tabla - Distribución según grosor, diámetro basal y clasificación del tumor según su tamaño

|   |         |                  |
|---|---------|------------------|
| Grosor del tumor(mm), rango, [media(DE)]        | 5 a 28  | [11,2 $\pm$ 5,6] |
| Diámetro basal del tumor(mm), rango,[media(DE)] | 10 a 30 | [15,8 $\pm$ 4,9] |
| Tamaño del tumor, n (%)                         | Pequeño | 0 (0)            |
|   | Mediano | 9 (56,3)         |
|   | Grande  | 7 (43,7)         |

Se encontró infiltración del tumor en 6 (37,5 %) de los ojos estudiados. La infiltración tumoral hacia la esclera fue la más frecuente, ocurrió en 3 ojos (fig. 4). De los 6 tumores que mostraron algún grado de infiltración el 66,6 % eran tumores grandes y el 50 % de células epitelioides.

Infiltración tumoral



Fig. 4 - Infiltración tumoral encontrada según el examen anátomo-patológico.

## Discusión

El melanoma uveal se presenta frecuentemente en edades avanzadas con una incidencia creciente que alcanza su pico máximo aproximadamente a los 70 años, 24,5 por millón en los varones y 17,8 por millón en las hembras. A partir de la séptima década de la vida la incidencia se mantiene estable o incluso comienza a disminuir en las décadas siguientes.<sup>(9)</sup> Se describe una leve prevalencia del género masculino.<sup>(1,4)</sup> En un estudio realizado en los Estados Unidos donde se evaluaron 7516 casos con melanoma uveal la edad media al diagnóstico fue de 61,4 años, el 68,4% tenían entre 50 a 79 años y los hombres fueron afectados en un 52,3 %.<sup>(10)</sup> Prado Serrano y otros<sup>(11)</sup> encontraron en una serie de pacientes con melanoma uveal que la edad media al tiempo del diagnóstico fue de 54 años con un rango entre los 36 a 65 años y que el 75 % de los pacientes fueron hombres.

Vicente y otros<sup>(12)</sup> en una serie de 500 pacientes con melanoma uveal reportaron una edad media de 62,19 años y que las mujeres prevalecieron con un 51,2 %. En esta serie el melanoma uveal en hombres se presentó con mayor frecuencia en los < 50 años y en los  $\geq$  80 años. No se mantuvo estable ni decreció su incidencia después de la séptima década de la vida. Esto puede deberse a que la muestra estudiada es pequeña lo cual entendemos es una limitación de la investigación.

El melanoma uveal puede originarse en el iris, el cuerpo ciliar y en la corioide. Los melanomas del iris tienen un mejor pronóstico y los de cuerpo ciliar el peor pronóstico.<sup>(6)</sup> Aproximadamente entre el 85 % a 90 % de los casos involucran a la corioide mientras el resto se localiza en el cuerpo ciliar y menos frecuentemente en el iris.<sup>(13)</sup> Sumba y otros<sup>(7)</sup> reportaron que el 62,5 % de una serie de casos de melanoma ocular se localizaron en la corioide. Fernández y otros<sup>(14)</sup> reportaron que el 75,6 % en una serie de melanomas uveales se originaron en la corioide. Estos autores reportan porcentajes un poco más bajos a los encontrados en esta investigación, aunque en esta serie se coincide con lo descrito en la literatura.<sup>(13)</sup>

La regla dorada para el diagnóstico del melanoma uveal es el estudio histopatológico.<sup>(2)</sup> El pronóstico del melanoma uveal está estrechamente asociado a sus características citogenéticas e histológicas.<sup>(2)</sup> Los melanomas de células fusiformes tienen mejor pronóstico, los melanomas de células epitelioides mal pronóstico y los melanomas de tipo mixto un pronóstico intermedio.<sup>(8)</sup> Además de la presencia de células epitelioides entre los factores histológicos predictores de mal pronóstico se encuentran: alto conteo mitótico, alta densidad microvascular y una alta cantidad de infiltrados de macrófagos.<sup>(14)</sup> *Walter* y otros<sup>(15)</sup> reportaron en un estudio realizado en dos centros oncológicos de referencia que el 57,2 % de los tumores uveales eran de células epitelioides y mixtas. *Afshar* y otros<sup>(16)</sup> reportaron en su investigación que el 40,3 %, el 24,2 % y el 30,6 % fueron melanomas uveales de células falciformes, epitelioides y mixtas respectivamente.

El grosor y el diámetro basal del tumor son parámetros clínicos que se evalúan para elegir la modalidad terapéutica y pronosticar la supervivencia.<sup>(13,17)</sup> *Damato* y otros<sup>(18)</sup> proponen un modelo para estimar el riesgo de metástasis considerando el diámetro basal del tumor y el componente genético. *Binkley* y otros<sup>(19)</sup> reportaron en su estudio de 62 pacientes con melanoma uveal y alto riesgo citogenético que el diámetro basal medio fue de 14,5 mm con un rango entre los 2,4 a 25 mm. *Thornton* y otros<sup>(20)</sup> encontraron que el diámetro basal medio de 407 melanomas uveales tratados en el Liverpool Ocular Oncology Center entre los años 2011 y 2017 fue de 11,2 mm con un rango entre 1,8 a 20,8mm. En esta investigación se coincide con lo reportado por estos autores.

*Eleuteri* y otros<sup>(21)</sup> proponen un modelo mejorado para pronosticar el riesgo de muerte por metástasis en pacientes con melanoma uveal basados en la posición del margen anterior del tumor, diámetro basal, grosor, extensión extra ocular, presencia de células epitelioides, conteo mitótico elevado, pérdida del cromosoma 3 y ganancia del cromosoma 8q.

*Fernández* y otros<sup>(14)</sup> reportaron infiltración tumoral en la esclera en 7 ojos de una serie de 41 enucleados por melanoma uveal. En nuestra serie se reporta infiltración tumoral en el 37,5 % de los ojos estudiados, ninguno con extensión extraocular. La infiltración escleral fue la más frecuente. Aproximadamente 2/3 de los tumores que mostraban infiltración eran grandes y el 50 % de células epitelioides.

El melanoma uveal se presentó con mayor frecuencia en personas con edad avanzada y en la coroides. Las mujeres fueron ligeramente más afectadas que los hombres. El estudio histológico confirmó el diagnóstico clínico en la totalidad de los casos. Los tumores de células fusiformes, epitelioides y los medianos fueron los más representativos. En nuestro medio, cerca de 2/3 de los tumores con algún grado de infiltración eran grandes y la mitad de células epitelioides.

## Referencias bibliográficas

1. Guía de “Melanoma Uveal. Guías de Práctica Clínica de la SERV”. 2016 [acceso: 11/05/2021]. Disponible en: [https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia\\_SERV\\_19.pdf](https://serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_19.pdf)
2. Li X, Wang L, Zhang L, Tang F, Wei X. Application of Multimodal and Molecular Imaging Techniques in the Detection of Choroidal Melanomas. *Front. Oncol.* 2021 [acceso:

- 11/05/2021];10:617868. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.617868/full>
3. Kaliki S, Shields C. Uveal melanoma: relatively rare but deadly cancer. *Eye*. 2017 [acceso: 11/05/2021];31:241-57. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/eye2016275>
4. García Valenzuela E. Choroidal Melanoma. *Medscape. Ophthalmology. Drugs&Diseases*. 2020 [acceso: 11/05/2021]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1190564-overview#a5>
5. Aragonés CB, García GFR, Alemañy GJ, Chen Y, Domínguez de la Vega Y. Frecuencia de cáncer oftalmológico y su reporte en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. *Rev Acta Médica*. 2017 [acceso: 11/05/2021];18(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actamedica/acm-2017/acm171g.pdf>
6. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol*. 2015 [acceso: 11/05/2021];63(2):93-102. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4399142/#ref7>
7. Sumba A, Romano D, Amarillo D, Schiavone A, Delgado L, Krygier G. Melanoma ocular: reporte de 24 casos de la Unidad de Melanoma del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay. *Oftalmol Clin Exp*. 2020 [acceso: 11/05/2021];13(1):11-22. Disponible en: <https://revistaoce.com/index.php/revista/article/view/5/15>
8. Mora Cabezas M. Estudio clínico, patológico y molecular del melanoma uveal y perfil inmunohistoquímico de su microambiente inflamatorio. [Tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla, Facultad de Medicina; 2015. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/39820>
9. Medina C, Singh AD, Kivelä T. Uveal Malignant Melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study. In *Clinical Ophthalmologic Oncology. Uveal Tumor*. Second Edition. Estados Unidos: Springer; 2014, p. 229-236.
10. Mahendraraj K, Lau CSM, Lee I, Chamberlain RS. Trends in incidence, survival, and management of uveal melanoma: a population-based study of 7,516 patients from the Surveillance, Epidemiology, and End Results database (1973-2012). *Clin Ophthalmol*. 2016 [acceso: 11/05/2021];10:2113-19. Disponible en: <https://www.dovepress.com/trends-in-incidence-survival-and-management-of-uveal-melanoma-a-popula-peer-reviewed-fulltext-article-OPHTH>
11. Prado Serrano A, Camas Benítez JT, Bosque Vega M, Reyna Vielma S. Características ecográficas de melanomas uveales en población mexicana (serie de casos). *Rev Mex Oftalmol*. 2014 [acceso: 11/05/2021];88(4):200-04. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187451914000699>
12. Vicente N, Saornil MA, García-Álvarez C, Almaraz A, Alonso Martínez P, Frutos-Barajad JM, *et al*. Melanoma uveal: características clínicas, tratamiento y supervivencia en una serie de 500 pacientes. *Arch de la Soc Esp de Oftalmol*. 2013 [acceso: 11/05/2021];88(11):433-38. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-archivos-sociedad-espanola-oftalmologia-296-articulo-melanoma-uveal-caracteristicas-clinicas-tratamiento-S036566911300227X>
13. Carvajal RD, Schwartz GK, Tezel T, Marr B, Francis JH, Nathan PD. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol*. 2017 [acceso: 11/05/2021];101:38-44. Disponible en: <https://bj.o.bmj.com/content/101/1/38>

14. Fernández González O, Abreu Perdomo F, Hernández Perugorría A, Santos Silva D, Ortiz Ramos D, Rojas Rondón I, *et al.* Caracterización clínico patológica del melanoma uveal. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2018 [acceso: 11/05/2021];31(4). Disponible en: [http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/627/html\\_361](http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/627/html_361)
15. Walter SD, Chao DL, Feuer W, Schiffman J, Char DH, Harbour JW. Prognostic Implications of Tumor Diameter in Association with Gene Expression Profile for Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2016 [acceso: 11/05/2021];134(7):734-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27123792/>
16. 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. *Trans. Vis. Sci. Tech*. 2019 [acceso: 11/05/2021];8(2):18. Disponible en: <https://tvst.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2731609>
17. Chattopadhyay Ch, Kim DW, Gombos DS, Oba J, Qin Y, Williams MD, *et al.* Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer*. 2016 [acceso: 11/05/2021];122:2299-12. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.29727>
18. Damato B, Eleuteri A, Hussain R, Kalirai H, Thornton S, Taktak A, *et al.* Parsimonious Models for Predicting Mortality from Choroidal Melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2020 [acceso: 11/05/2021];61(4):35. Disponible en: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2765357>
19. Binkley E, Triozzi PL, Rybicki L, Achberger S, Aldrich W, Singh A. A prospective trial of adjuvant therapy for high-risk uveal melanoma: assessing 5-year survival outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2020 [acceso: 11/05/2021];104:524-28. Disponible en: <https://bjo.bmj.com/content/bjophthalmol/104/4/524.full.pdf>
20. Thornton S, Coupland SE, Heimann H, Hussain R, Groenewald C, Kacperek A, *et al.* Effects of plaque brachytherapy and proton beam radiotherapy on prognostic testing: a comparison of uveal melanoma genotyped by microsatellite analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020 [acceso: 11/05/2021];104:1462-6. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbjophthalmol-2019-315363>
21. Eleuteri A, Taktak AFG, Coupland SE, Heimann H, Kalirai H, Damato B. Prognostication of metastatic death in uveal melanoma patients: A Markov multi-state model. *Comput Biol Med*. 2018 [acceso: 11/05/2021];102:151-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0010482518302865?via%3Dihub>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Adonis Márquez Falcón, Lidaisy Cabanes Goy.

*Curación de datos:* Adonis Márquez Falcón, Daniel Artiles Martínez.

*Análisis formal:* Lidaisy Cabanes Goy.

*Adquisición de fondos:* Daniel Artiles Martínez.



*Investigación:* Adonis Márquez Falcón, Lidaisy Cabanes Goy.

*Metodología:* Adonis Márquez Falcón, Daniel Artiles Martínez.

*Administración del proyecto:* Adonis Márquez Falcón.

*Recursos:* Daniel Artiles Martínez.

*Software:* Lidaisy Cabanes Goy.

*Supervisión:* Adonis Márquez Falcón.

*Validación:* Adonis Márquez Falcón.

*Visualización:* Daniel Artiles Martínez.

*Redacción-borrador original:* Lidaisy Cabanes Goy.

*Redacción-revisión y edición:* Adonis Márquez Falcón, Lidaisy Cabanes Goy, Daniel Artiles Martínez.