

CAPÍTULO

3.5

Melanoma conjuntival

*Bertil Damato, Gustav Stålhammar, Maria Fili***INTRODUCCIÓN**

El melanoma conjuntival es una enfermedad rara que puede causar grandes sufrimientos al paciente y llevarle a la muerte por metástasis. Estas complicaciones pueden evitarse si el tumor es tratado de manera precoz y eficaz por especialistas que tengan experiencia en su manejo quirúrgico y dispongan de tratamientos adyuvantes imprescindibles para su abordaje como son la radioterapia complementaria y la quimioterapia tópica. Debido a sus similitudes genéticas e inmunológicas con su homólogo cutáneo, los melanomas conjuntivales pueden responder a la inmunoterapia, que puede ser efectiva en pacientes con tumores oculares avanzados o enfermedad metastásica. Por estas razones, el tratamiento de los pacientes con melanoma conjuntival deben realizarlo oftalmólogos subespecializados en oncología ocular en colaboración con oncólogos médicos, oncólogos radioterapeutas y otros especialistas, en unidades especializadas.

DEFINICIÓN

Los melanomas conjuntivales son neoplasias malignas que surgen de los melanocitos conjuntivales. A menos que se defina como «melanoma in situ», el término «melanoma conjuntival» implica invasión del estroma conjuntiva incluso si se omite el adjetivo «invasivo». Si no se trata, el melanoma conjuntival puede invadir el globo ocular, la órbita, los senos nasales y la piel de los párpados, así como extenderse a diferentes partes de la conjuntiva y el sistema nasolagrimal. Especialmente si son grandes y/o afectan a la conjuntiva no bulbar,

también pueden hacer metástasis en los ganglios linfáticos regionales y a distancia, en particular en los pulmones, el hígado, el cerebro y los huesos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del melanoma conjuntival es inferior a 1 caso por millón al año y es mayor en el norte de Europa que en los países del sur, como España (1). Es más común en blancos con piel clara y ojos azules y es excepcionalmente raro en negros. No hay preponderancia de sexo (2). La incidencia alcanza su punto máximo alrededor de los 60 años y es muy rara antes de la edad adulta. La incidencia del melanoma conjuntival está aumentando (3).

FACTORES DE RIESGO

Los melanomas conjuntivales suelen surgir de melanosis adquirida primaria (MAP) y, con menos frecuencia, de nevus preexistentes o de novo (4).

La radiación ultravioleta (UV) es un factor etiológico clave en el desarrollo de melanomas conjuntivales, como demuestra la ubicación de la mayoría de los tumores en la conjuntiva expuesta al sol, y la presencia de numerosas mutaciones con firma ultravioleta (3,5).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La mayoría de los melanomas conjuntivales se desarrollan en la conjuntiva bulbar y afectan el limbo, pero estos tumores pueden surgir en cualquier parte de la conjuntiva. Pueden ser nodulares,

difusos o mixtos, con o sin melanosis adyacente. Por lo general, son de color marrón o negro, pero pueden ser de color rosa, blanco o rojo (figs. 1 y 2). Dentro de los tumores amelanóticos pueden visualizarse vasos prominentes. En los melanomas que asientan en la conjuntiva bulbar, por lo general hay vasos sanguíneos nutricios (fig. 2). Los melanomas grandes pueden ulcerarse y sangrar.

DIAGNÓSTICO

Se debe interrogar a los pacientes sobre el momento de aparición de su tumor y cualquier melanosis, así como de cualquier otra neoplasia maligna, como melanoma cutáneo y tumores que indiquen el síndrome de predisposición tumoral BAP1 (por ejemplo, carcinoma renal, mesotelioma y melanoma uveal).

El examen debe incluir no solo la conjuntiva bulbar sino también la conjuntiva tarsal superior e inferior, los fondos de saco y los ganglios linfáticos regionales, bilateralmente.

La fotografía en color puede ayudar a planificar la cirugía primaria, así como cualquier tratamiento complementario. Para las lesiones nodulares se debe realizar biopsia escisional, utilizando la técnica «no-touch», haciendo una hemostasia meticulosa y utilizando instrumentos que no hayan tocado el tumor para el cierre de la herida. El espécimen se coloca en un papel secante y su orientación se indica mediante un corte o mediante una marca de tinta. La biopsia incisional de tumores nodulares está contraindicada, debido al alto riesgo de dise-

minación iatrogénica del tumor a otras partes de la conjuntiva y debido a la evidencia que indica un mayor riesgo de recurrencia tumoral local (6). Las biopsias incisionales deben reservarse para la enfermedad intraepitelial difusa, para determinar el grado y la extensión de ésta.

El estudio anatomopatológico debe incluir medidas del diámetro basal y del grosor del tumor, así como la evaluación histológica de la citomorfología celular, el recuento mitótico, el infiltrado linfocítico y la invasión de márgenes quirúrgicos profundos y laterales. En algunos centros se estudia la mutación de BRAF para, en caso de que el paciente desarrolle enfermedad metastásica, poder indicar tratamiento sistémico con un inhibidor de BRAF (7).

El riesgo de metástasis se estima según el estadio de la enfermedad de la clasificación del sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (tabla 1)(8,9). Según este sistema, las tasas de muerte por metástasis a 5 años son del 3%, 29% y 32% en pacientes con tumores T1, T2 y T3, respectivamente (9). El grupo de Shields reporta tasas a 10 años de metástasis en ganglios linfáticos locoregionales en 3%, 13% y 25% de los pacientes con tumores AJCC T1, T2 y T3; y metástasis sistémica en 13%, 45% y 40% en estos tres grupos respectivamente (8). Otros predictores de metástasis incluyen la recurrencia del tumor después del tratamiento y las mutaciones de NRAS (6,10,11).

El equipo de expertos del Foro Europeo de Dermatología (EDF), la Asociación Europea de Dermatología-Oncología (EADO) y la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha publicado pautas para el seguimiento

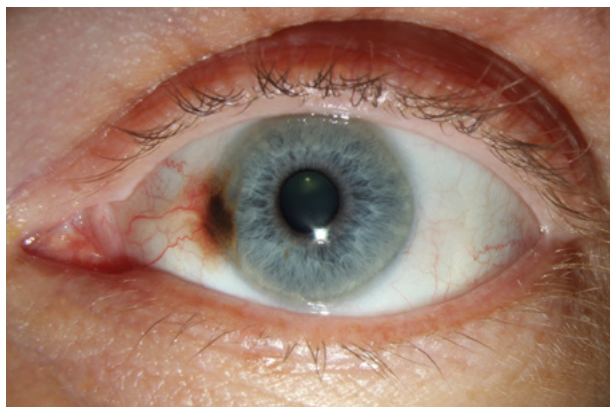


Fig. 1: Melanoma conjuntival nodular, limbal, pigmentado, con neoplasia intraepitelial melanocítica difusa adyacente «MAP» en el ojo izquierdo de un hombre de 49 años.

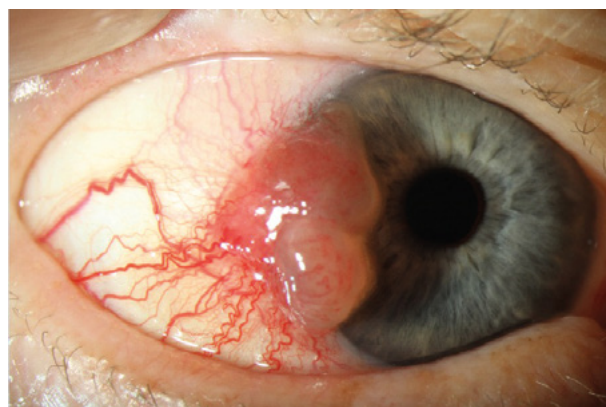


Fig. 2: Melanoma conjuntival amelanótico con vasos nutricios prominentes en el ojo derecho de una mujer de 71 años (reimpreso con autorización de Damato B. Clinical Atlas of Ocular Oncology, Springer Cham, 2022).

Tabla 1. Estadificación clínica TNM del melanoma conjuntival

TX: No se puede evaluar el tumor primario
T0: Sin evidencia de tumor primario
Tis: melanoma confinado al epitelio conjuntival
T1: melanoma invasivo confinado a la conjuntiva bulbar <ul style="list-style-type: none"> · T1a <1 cuadrante · T1b >1 pero <2 cuadrantes · T1c >2 pero <3 cuadrantes · T1d >3 cuadrantes
T2: Melanoma que involucra conjuntiva no bulbar (palpebral, fornical, caruncular) <ul style="list-style-type: none"> · T2a No caruncular, <1 cuadrante · T2b No caruncular, >1 cuadrante · T2c Caruncular, <1 cuadrante · T2d Caruncular, >1 cuadrante
T3: melanoma que se extiende más allá de la conjuntiva <ul style="list-style-type: none"> · Globo T3a · Párpado T3b · Órbita T3c · T3d Senos nasales
T4: Melanoma que invade el sistema nervioso central
N0a: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales, se realizó biopsia
N0b: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales, no se realizó biopsia
N1: metástasis en ganglios linfáticos regionales
M0: Sin metástasis a distancia
M1: metástasis a distancia

de pacientes con melanoma cutáneo que pueden ser aplicadas a los que tienen melanoma conjuntival (12). Estas pautas consisten en realizar, a pacientes con melanoma conjuntival que estén en el grupo de riesgo de metástasis del 5 al 15 % a los 10 años, una ecografía de los ganglios linfáticos regionales, determinación de lactato deshidrogenasa sérica y análisis S-100 sérico. Los pacientes con un riesgo de metástasis superior al 15% a los 10 años deberían someterse, además, a una tomografía computarizada con contraste intravenoso o tomografía por emisión de positrones (PET CT) de cuello, tórax, abdomen y pelvis y resonancia magnética con contraste intravenoso de cerebro (12). Aquellos con menos del 5% de riesgo de metástasis a los 10 años precisarían únicamente de un examen clínico, con palpación de los ganglios cervicales, preauriculares y submandibulares. Los beneficios de la biopsia del ganglio linfático centinela no están probados (13).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los melanomas conjuntivales deben diferenciarse de otros tumores melanocíticos, neoplasias no melanocíticas y afecciones no neoplásicas (14).

Los nevus conjuntivales suelen estar confinados a la conjuntiva bulbar y tienden a mostrar quistes claros subepiteliales, no tienen vasos nutricios y no cambian de aspecto. En los niños y adultos jóvenes, sin embargo, los nevus pueden cambiar su pigmentación y crecer hasta la tercera década de la vida (15).

Los carcinomas escamosos conjuntivales tienden a mostrar leucoplasia, que no se observa en los melanomas. Cuando esta característica está ausente, solo la histología puede aclarar el diagnóstico. Los carcinomas escamosos pueden estar profundamente pigmentados en personas de piel oscura.

Otras lesiones que pueden confundirse con melanoma conjuntival incluyen la diseminación extraocular de melanomas uveales, las asas de Axenfeld pigmentadas, cuerpos extraños y la necrosis escleral o el adelgazamiento de ésta con exposición de la úvea.

TRATAMIENTO

Los melanomas nodulares se extirpan utilizando la técnica «no-touch» e instrumentos que no hayan tocado el tumor para el cierre de la herida (fig. 3) (16). Algunos cirujanos extirpan estos tumores con un amplio margen de seguridad y cierran la herida con un injerto de membrana amniótica. Otros, como los autores de este artículo, prefieren márgenes de seguridad estrechos para evitar el injerto, y en su lugar administran radioterapia complementaria, para tratar la posible invasión profunda, y quimioterapia tópica con mitomicina-c para tratar la enfermedad intraepitelial lateral (figs. 3 y 4). El tumor que afecta a la córnea se raspa suavemente hacia el limbo, donde se extirpa en bloque junto con la parte conjuntival de la lesión. Esto se hace con cuidado de no dañar la membrana de Bowman, que actúa como una barrera que evita la invasión intraocular del tumor.

La extirpación simple sin asociar tratamientos adyuvantes presenta una alta tasa de recurrencia local del tumor, y de desarrollo de enfermedad metastásica. Por lo tanto, siempre debe asociarse un

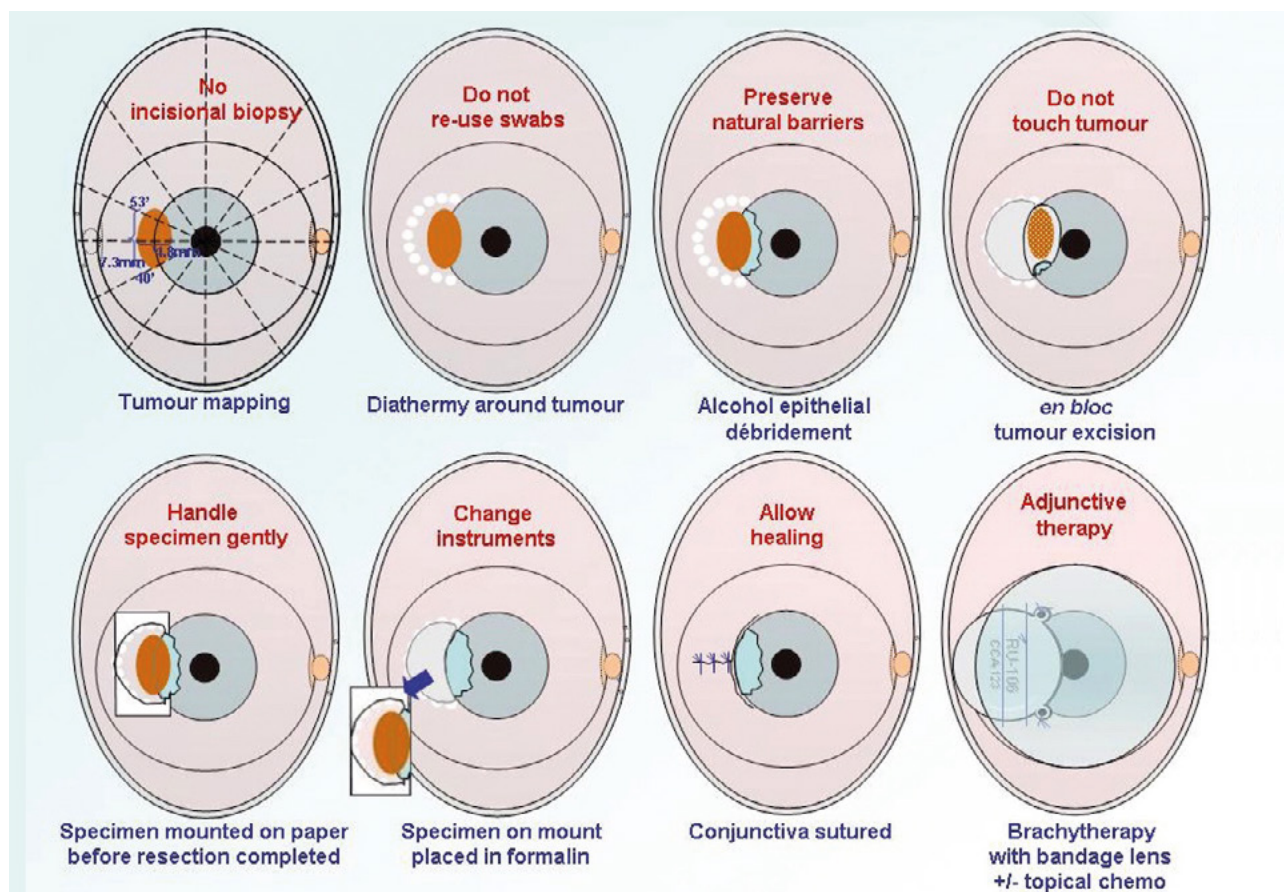


Fig. 3: Técnica de los autores para la escisión quirúrgica del melanoma conjuntival bulbar.

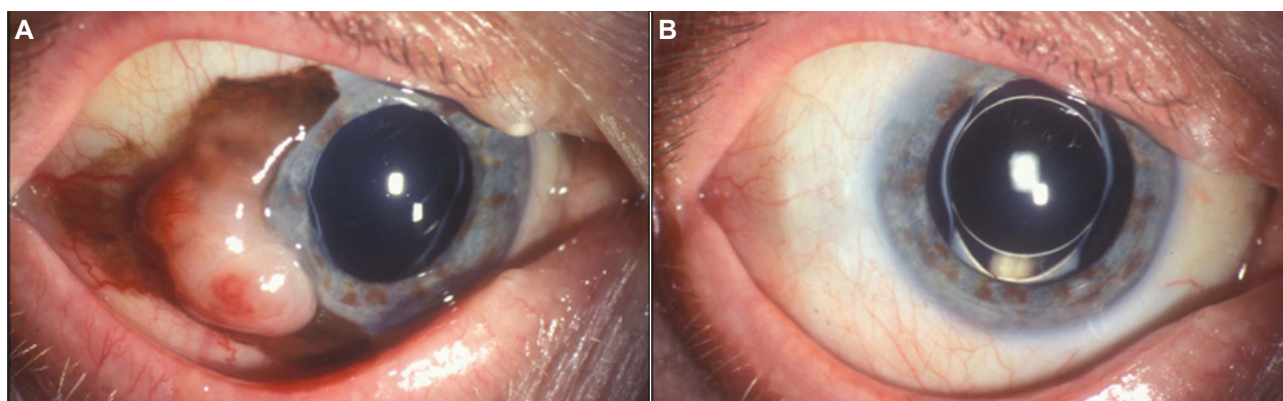


Fig. 4: Melanoma conjuntival nodular con neoplasia intraepitelial melanocítica adyacente en el ojo izquierdo de un hombre de 58 años (A) antes de la operación y (B) después de la escisión seguida de radioterapia complementaria y quimioterapia tópica con mitomicina c (reproducido con permiso de Damato B. Atlas Clínico de Oncología Ocular, Springer Cham, 2022).

tratamiento adyuvante, ya sea crioterapia, radioterapia y/o quimioterapia tópica (17,18). La crioterapia se puede realizar en el momento de la extirpación quirúrgica, idealmente con un spray o sonda de nitrógeno líquido, que induce un mayor descenso de temperatura que el dióxido de carbono (19).

La radioterapia se administra 3-4 semanas después de la cirugía, una vez cicatrizada la herida quirúrgica, con un aplicador de estroncio, rutenio u otro. Si dicha braquiterapia no es posible porque el área objetivo es extrabulbar, entonces se puede indicar la radioterapia con protones u otra forma de tele-

rapia (fig. 5). La quimioterapia tópica con colirio de mitomicina-c se puede administrar una vez cicatrizada la herida conjuntival. La posología es de 4 veces al día durante 5 a 7 días, realizando un total de 4 o 5 ciclos (20). La inflamación que produce este tratamiento puede manejarse con colirios de corticoides. Alternativamente, se puede usar interferón tóxico si el paciente no tolera la mitomicina-c (21).

Se aconseja a los pacientes que reciben quimioterapia tópica con mitomicina-c que: (a) mantengan las gotas refrigeradas, (b) usen guantes desechables al instilar las gotas, (c) apliquen vaselina en la piel del párpado inferior para prevenir la dermatitis, y (d) coloquen el contenedor de gotas vacío y cualquier elemento sucio en un contenedor especial, que debe llevarse a una farmacia u hospital para su eliminación segura. Se debe recomendar a las personas



Fig. 5: Melanoma conjuntival excrecente en el ojo izquierdo de una mujer de 88 años. (a) Aspecto preoperatorio, mostrando el tumor hemorrágico derivado de la conjuntiva bulbar infero-temporal. El tumor había invadido la órbita inferiormente hasta el ecuador del globo pero el paciente había declinado la exenteración. (b) Aspecto 1 año después de la escisión del tumor por el primer autor, seguido de radioterapia externa adyuvante y terapia tópica con mitomicina-C.

en edad fértil que tomen medidas anticonceptivas mientras se ponen las gotas de quimioterapia.

La enfermedad extensa puede requerir exenteración orbitaria. En algunos casos, esta cirugía tan radical puede prevenirse mediante el tratamiento con radioterapia con protones. El control tumoral local también se puede lograr con inmunoterapia sistémica primaria o neoadyuvante, que es efectiva debido a las similitudes genéticas e inmunológicas entre los melanomas conjuntival y cutáneo (22,23).

Un estudio multicéntrico realizado por el American Joint Committee on Cancer Ophthalmic Oncology Task Force, que incluyó a 288 pacientes de 9 países, reportó una tasa de recurrencia local acumulada del 37 %, con un riesgo de recurrencia dos veces mayor en los tumores T3 que con los tumores T1 (18). Un estudio de un solo centro realizado por Shields et al. reportó tasas de recurrencia tumoral local o formación de nuevos tumores a 10 años en el 47 %, 70 % y 74 % de los pacientes con tumores T1, T2 y T3, y con tasas de exenteración del 4 %, 24 % y 46% en estos tres grupos, respectivamente (8).

SEGUIMIENTO

Se debe llevar a cabo un estrecho control oftalmológico a largo plazo para detectar cualquier recaída, que puede manifestarse como un aumento de la pigmentación conjuntival o el desarrollo de nuevos nódulos. Este seguimiento también es útil para detectar cualquier efecto secundario o complicación del tratamiento. La biopsia incisional o escisional inadecuada pueden hacer que el tumor se propague a los tejidos sanos cercanos, lo que da lugar a recurrencias multifocales que son difíciles de tratar. La quimioterapia tópica con mitomicina-c puede causar inflamación y dolor severos, fracaso limbar, estenosis del punto lagrimal con epífora, dermatitis del párpado inferior y fracaso del tratamiento local. La extirpación quirúrgica incompleta puede seguirse de recurrencia local del tumor, que se asocia con una mayor mortalidad. La radioterapia puede provocar necrosis escleral.

Si se siguen las pautas de EDF-EADO-EORTC mencionadas anteriormente en este capítulo, las pruebas de imagen y los análisis de sangre se repetirán cada 3 o 6 meses a menos que el riesgo de metástasis a 10 años sea inferior al 5%, en cuyo caso el examen clínico se realizará cada 6 -12 meses (12).

MENSAJES CLAVE A RECORDAR

- Debe examinarse toda la conjuntiva, incluida la conjuntiva tarsal y los fondos de saco, y todos los ganglios linfáticos regionales.
- Para evitar la siembra del tumor, no se debe realizar una biopsia incisional, excepto en caso de enfermedad difusa.
- Si es posible, los tumores nodulares deben ser extirpados por un cirujano con experiencia en oncología ocular utilizando la técnica «no-touch» y asociando crioterapia, radioterapia y/o quimioterapia tópica con mitomicina-c o interferón adyuvantes.
- El riesgo de metástasis se estima mediante el sistema de estadificación AJCC TNM.
- El estudio de extensión al inicio y durante el seguimiento es mejor realizarlo en colaboración con un oncólogo médico, que puede indicar la ecografía de los ganglios linfáticos, las determinaciones de lactato deshidrogenasa sérica y el análisis de S100; la tomografía computarizada o la tomografía por emisión de positrones con tomografía computarizada del cuello, tórax, abdomen y pelvis y la resonancia magnética del cerebro.
- Se necesita un estrecho seguimiento del paciente por parte de un experto en oncología ocular para la detección y el tratamiento precoz de la recurrencia del tumor local, así como de cualquier efecto secundario o complicación del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Virgili G, Parravano M, Gatta G, Capocaccia R, Mazzini C, Mallone S, et al. Incidence and Survival of Patients With Conjunctival Melanoma in Europe. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138(6): 601-8.
- Shields CL, Markowitz JS, Belinsky I, Schwartzstein H, George NS, Lally SE, et al. Conjunctival melanoma: outcomes based on tumor origin in 382 consecutive cases. *Ophthalmology.* 2011; 118(2): 389-95.e1-2.
- Triay E, Bergman L, Nilsson B, All-Ericsson C, Seregard S. Time trends in the incidence of conjunctival melanoma in Sweden. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(11): 1524-8.
- Larsen AC, Dahmcke CM, Dahl C, Siersma VD, Toft PB, Coupland SE, et al. A Retrospective Review of Conjunctival Melanoma Presentation, Treatment, and Outcome and an Investigation of Features Associated With BRAF Mutations. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(11): 1295-303.
- Cisarova K, Folcher M, El Zaoui I, Pescini-Gobert R, Peter VG, Royer-Bertrand B, et al. Genomic and transcriptomic landscape of conjunctival melanoma. *PLoS Genet.* 2020; 16(12): e1009201.
- Shields CL, Shields JA, Gündüz K, Cater J, Mercado GV, Gross N, et al. Conjunctival melanoma: risk factors for recurrence, exenteration, metastasis, and death in 150 consecutive patients. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(11): 1497-507.
- Brouwer NJ, Verdijk RM, Heegaard S, Marinkovic M, Esmaeli B, Jager MJ. Conjunctival melanoma: New insights in tumour genetics and immunology, leading to new therapeutic options. *Prog Retin Eye Res.* 2022; 86: 100971.
- Shields CL, Yaghy A, Dalvin LA, Vaidya S, Pacheco RR, Perez AL, et al. Conjunctival Melanoma: Outcomes based on the American Joint Committee on Cancer Clinical Classification (8th Edition) of 425 Patients at a Single Ocular Oncology Center. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020; 10(2): 146-51.
- Jain P, Finger PT, Damato B, Coupland SE, Heilmann H, Kenawy N, et al. Multicenter, International Assessment of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer Cancer Staging Manual for Conjunctival Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2019; 137(8): 905-11.
- Lally SE, Milman T, Orloff M, Dalvin LA, Eberhart CG, Heaphy CM, et al. Mutational Landscape and Outcomes of Conjunctival Melanoma in 101 Patients. *Ophthalmology.* 2022; 129(6): 679-93.
- Brouwer NJ, Marinkovic M, van Duinen SG, Bleeker JC, Jager MJ, Luyten GPM. Treatment of conjunctival melanoma in a Dutch referral centre. *Br J Ophthalmol.* 2018; 102(9): 1277-82.
- Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Basset-Seguín N, et al. European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: Diagnostics: Update 2022. *Eur J Cancer.* 2022; 170: 236-55.
- Mor JM, Rokohl AC, Koch KR, Heindl LM. Sentinel lymph node biopsy in the management of conjunctival melanoma: current insights. *Clin Ophthalmol.* 2019; 13: 1297-302.
- Damato BE. *Clinical Atlas of Ocular Oncology.* Clinical atlas of ocular oncology. Switzerland: Springer Cham; 2022. p. 1-77.
- Negretti GS, Roelofs KA, Damato B, Sagoo M, Parvizi S, Cohen VML. The natural history of conjunctival naevi in children and adolescents. *Eye (Lond).* 2021; 35(9): 2579-84.
- Damato B, Coupland SE. Management of conjunctival melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9(9): 1227-39.
- Damato B, Coupland SE. An audit of conjunctival melanoma treatment in Liverpool. *Eye (Lond).* 2009; 23(4): 801-9.
- Jain P, Finger PT, Fili M, Damato B, Coupland SE, Heilmann H, et al. Conjunctival melanoma treatment outcomes in 288 patients: a multicentre international data-sharing study. *Br J Ophthalmol.* 2021; 105(10): 1358-64.
- Shields JA, Shields CL, De Potter P. Surgical management of circumscribed conjunctival melanomas. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1998; 14(3): 208-15.
- Finger PT, Czechowska G, Liarikos S. Topical mitomycin C chemotherapy for conjunctival melanoma and PAM with atypia. *Br J Ophthalmol.* 1998; 82(5): 476-9.
- Finger PT, Sedeek RW, Chin KJ. Topical interferon alfa in the treatment of conjunctival melanoma and primary acquired melanosis complex. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(1): 124-9.
- Sa HS, Daniel C, Esmaeli B. Update on Immune Checkpoint Inhibitors for Conjunctival Melanoma. *J Ophthalmic Vis Res.* 2022; 17(3): 405-12.
- Scholz SL, Héroult J, Stang A, Griewank KG, Meller D, Thariat J, et al. Proton radiotherapy in advanced malignant melanoma of the conjunctiva. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019; 257(6): 1309-18.